

Universidad Autónoma de Madrid  
Facultad de Medicina  
Departamento de Medicina



Tesis doctoral

**CONTRIBUCIÓN DE LA IMAGEN DE LA RESONANCIA  
MAGNÉTICA A LA DECISIÓN DE TRATAMIENTO  
RADIOTERÁPICO EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA NO  
METASTÁSICO**

**Luis Alberto Glaría Enríquez**

Dirección: Prof. Dra. Dña. Carmen Martín Hervás

Madrid 2016



Universidad Autónoma de Madrid  
Facultad de Medicina

Tesis doctoral

**CONTRIBUCIÓN DE LA IMAGEN DE LA RESONANCIA  
MAGNÉTICA A LA DECISIÓN DE TRATAMIENTO  
RADIOTERÁPICO EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA NO  
METASTÁSICO**

**Luis Alberto Glaría Enríquez**

Madrid 2016



Doña Carmen Martín Hervás, Profesora Asociada del  
Departamento de Medicina (Radiología) de la Facultad de Medicina  
de la Universidad Autónoma de Madrid, directora de la Tesis  
presentada por Don Luis Alberto Glaría Enríquez

## **CERTIFICA**

Que **Don Luís Alberto Glaría Enríquez** ha realizado bajo su  
dirección y tutela el trabajo para optar al grado de Doctor en  
Medicina titulado: **“Contribución de la Imagen de la Resonancia  
Magnética a la decisión de Tratamiento Radioterápico en el Cáncer  
de Próstata no Metastásico”**, cumpliendo todos los requisitos  
necesarios para su presentación como Tesis Doctoral.

Madrid 2016

Carmen Martín Hervás

A mi abuela

Virgilia Victoria Alonso Vargas



## **AGRADECIMIENTOS**

Gracias a la lámpara callada, siempre de pie, en la sombra.

A la Dra. Carmen Martín Hervás, por incitar este trabajo, alentar, presionar y ayudar más allá de ser tutora.

A la Dra. Rosario Madero Jarabo, por su análisis estadístico y sus observaciones de todo tipo.

A la Dra. María del Carmen González, agradecido y en deuda permanente.

A la Dra. Ana Mañas, por ser ella, siempre.

A la Dra. Mabel Torres Llacsa, por su orientación inicial.

# ÍNDICE GENERAL

## **1. INTRODUCCIÓN.....1**

### **1.1. ASPECTOS GENERALES DEL CÁNCER DE PRÓSTATA.....1**

- 1.1.1. Incidencia y mortalidad
- 1.1.2. Factores de riesgo epidemiológicos
- 1.1.3. Anatomía e histopatología
  - 1.1.3.1. Anatomía y división en regiones de la próstata
  - 1.1.3.2. Tipos histológicos del cáncer de próstata
  - 1.1.3.3. Neoplasia intraepitelial (PIN)
  - 1.1.3.4. Invasión perineural (PNI) y linfovascular
  - 1.1.3.5. Escala de Gleason
- 1.1.4. Diagnóstico y Detección precoz
  - 1.1.4.1. Tacto rectal
  - 1.1.4.2. PSA
  - 1.1.4.3. Biopsia ecoguiada
  - 1.1.4.4. Ecografía transrectal
  - 1.1.4.5. Cribado (“screening”) poblacional
- 1.1.5. Estadificación inicial
  - 1.1.5.1. Extensión de la enfermedad: el TNM en el cáncer de próstata
  - 1.1.5.2. Importancia del estadio T en los tratamientos locales
  - 1.1.5.3. Relación entre tratamiento local y riesgo
  - 1.1.5.4. Factores de riesgo
  - 1.1.5.5. Grupos de riesgo
  - 1.1.5.6. Medios para definir el estadio T
- 1.1.6. Estudio de extensión
  - 1.1.6.1. CT
  - 1.1.6.2. Gammagrafía ósea
  - 1.1.6.3. PET CT con radiotrazadores específicos para el CaP

### **1.2. EVALUACIÓN LOCAL MEDIANTE IMAGEN DE ALTA CALIDAD: RESONANCIA MAGNÉTICA EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA.....14**

- 1.2.1. Introducción
- 1.2.2. Bases físicas de la RM
- 1.2.3. RM convencional: secuencias, sensibilidad y especificidad
- 1.2.4. RM multiparamétrica: definición, secuencias, sensibilidad y especificidad
  - 1.2.4.1. RM multiparamétrica
  - 1.2.4.2. Secuencias de difusión

1.2.4.3.	Secuencias de perfusión o contraste dinámico	
1.2.4.4.	Espectroscopía	
1.2.5.	Indicaciones de la RM en el CaP	
<b>1.3.</b>	<b>RESONANCIA MAGNÉTICA Y RADIOTERAPIA.....</b>	<b>20</b>
1.3.1.	RM morfológica o convencional en la estadificación T	
1.3.2.	RM multiparamétrica en la estadificación T	
1.3.3.	Definición del estadio T, RM y radioterapia en el CaP	
1.3.4.	Criterios PIRADS (v2)	
1.3.5.	Estadificación N	
1.3.6.	Aplicación clínica de la RM en los pacientes estudiados en esta investigación	
<b>1.4.</b>	<b>OPCIONES TERAPÉUTICAS DE INTENCIÓN RADICAL.....</b>	<b>27</b>
1.4.1.	Opciones terapéuticas en el cáncer de próstata localizado y factores que influyen en la decisión de tratamiento	
1.4.2.	Papel de la Radioterapia en el tratamiento del cáncer de próstata y diferentes técnicas para administrar la radioterapia	
1.4.3.	Conceptos generales de radioterapia en el CaP: volúmenes, márgenes, principios de elección de técnicas y tratamiento asociado	
1.4.4.	Relación del tratamiento con el estadio T, los grupos de riesgo y el tratamiento radioterápico	
1.4.5.	Evolución de conceptos	
<b>1.5.</b>	<b>PROBLEMAS DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS.....</b>	<b>30</b>
1.5.1.	Sobrediagnóstico, sobretratamiento: eventos adversos	
1.5.2.	Subdiagnóstico y tratamiento subóptimo: recaídas	
1.5.3.	Posible solución del problema: imagen y tratamiento	
1.5.4.	Imagen de RM y RMmp como imagen de alta calidad para próstata	
1.5.5.	Problemas y preguntas en relación a la aplicación de la RM en el cáncer de próstata	
<b>2.</b>	<b>HIPÓTESIS.....</b>	<b>34</b>
<b>3.</b>	<b>OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>35</b>
<b>3.1.</b>	<b>OBJETIVOS PRIMARIOS.....</b>	<b>35</b>
<b>3.2.</b>	<b>OBJETIVOS SECUNDARIOS.....</b>	<b>35</b>

<b>4. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>37</b>
<b>4.1. PACIENTES.....</b>	<b>37</b>
<b>4.2. PERÍODO DE ESTUDIO Y CARACTERÍSTICAS.....</b>	<b>37</b>
<b>4.3. SELECCIÓN DE PACIENTES.....</b>	<b>38</b>
4.3.1. Criterios de inclusión	
4.3.2. Criterios de exclusión	
<b>4.4. ADQUISICIÓN DE LOS ESTUDIOS DE IMAGEN DE RM.....</b>	<b>40</b>
4.4.1. Protocolos de RM: T1, 2 y multiparamétrico	
<b>4.5. DESCRIPCIÓN.....</b>	<b>42</b>
4.5.1. Estratificación del tratamiento según el grupo de riesgo y definición del volumen blanco.	
4.5.2. Definiciones de conceptos empleados en el análisis de los resultados	
4.5.3. Variables que pueden comportarse como factores de riesgo para el cambio en la estadificación tumoral T tras la RM	
4.5.4. Grupos de riesgo	
4.5.5. Comparación con otras técnicas de imagen	
<b>4.6. PROCEDIMIENTOS ÉTICOS.....</b>	<b>46</b>
<b>4.7. MÉTODOS ESTADÍSTICOS.....</b>	<b>47</b>
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>50</b>
<b>5.1. CONSIDERACIONES PRELIMINARES.....</b>	<b>50</b>
<b>5.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.....</b>	<b>50</b>
5.2.1. Resumen de las características de los pacientes	
<b>5.3. VERIFICACIÓN DE LA HOMOGENEIDAD DE DISTRIBUCIÓN DE PARÁMETROS.....</b>	<b>51</b>
5.3.1. Distribución del estadio T	
5.3.2. Distribución del valor de la puntuación de Gleason	
5.3.3. Distribución del valor inicial de PSA (PSAi)	

5.3.4.	Distribución de la presencia de invasión perineural (PNI) en las biopsias	
5.3.4.1.	Distribución de la ubicación intraprostática de la PNI	
5.3.4.2.	Porcentaje de afectación por PNI entre grupos según RM	
5.3.5.	Distribución de la presencia de Neoplasia Prostática Intraepitelial de alto grado (PIN III)	
5.3.5.1.	Distribución entre grupos del porcentaje de cilindros afectados por PIN	
5.3.6.	Distribución del número de cilindros totales y afectados por CaP (cilindros +) obtenidos por paciente, así como del porcentaje de afectación	
5.3.7.	Localización de los cilindros con mayor afectación	
5.3.8.	Distribución de la afectación secundaria	
5.3.9.	Distribución del volumen prostático entre grupos según RM	
5.3.10.	Distribución entre grupos de la coincidencia entre localización por biopsia y por tacto rectal	
5.3.11.	Distribución de la estimación de riesgo obtenida a partir de la fórmula de Roach o de las tablas de Partin (actualizadas)	
5.3.12.	Distribución de la exposición a tratamiento de privación androgénica	
5.3.13.	Distribución de los grupos de riesgo	
5.3.14.	Distribución entre grupos definidos según tipo RM de la intención inicial de volúmenes de tratamiento	
5.3.15.	Distribución entre grupos definidos según el tipo de RM de las técnicas radioterápicas propuestas tras la evaluación clínica inicial	
5.3.16.	Distribución entre grupos definidos según el tipo de RM de la indicación inicial de TDA	
<b>5.4.</b>	<b>EFFECTO DE LA APLICACIÓN DE LA RM SOBRE LA ESTADIFICACIÓN, GRUPOS DE RIESGO Y TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA CANDIDATOS A RADIOTERAPIA.....</b>	<b>63</b>
5.4.1.	Determinación de estadio T mediante RM	
5.4.2.	Detección de la lesión dominante prostática y de lesiones secundarias mediante RM	
5.4.3.	Cambio de cualquier tipo en el estadio T tras resonancia magnética	
5.4.4.	Sentido del cambio en el estadio T tras RM	
5.4.5.	Migración de estadio T tras RM considerando individualmente los estadios clínicos iniciales	
5.4.6.	Análisis de migración de estadio T agrupados de acuerdo a su contribución al grupo de riesgo.	
5.4.7.	Cambio en el grupo de riesgo tras RM	
5.4.7.1.	Cambio del grupo de riesgo como consecuencia de la aplicación de la RM de cualquier tipo.	

5.4.7.2.	Cambio en el grupo de riesgo tras el estudio de RMc	
5.4.7.3.	Cambio del grupo de riesgo tras la RMmp	
<b>5.5.</b>	<b>EFFECTOS DE LA APLICACIÓN DE LA RM SOBRE LA DECISIÓN DE TRATAMIENTO.....</b>	<b>78</b>
5.5.1.	Variación de la propuesta inicial de técnica de radioterapia tras los resultados de la RM.	
5.5.2.	Variación del volumen de tratamiento como consecuencia de la evaluación con RM	
5.5.3.	Influencia de la evaluación mediante RM sobre la decisión de tratamiento de privación androgénica	
<b>5.6.</b>	<b>ANÁLISIS DE FACTORES QUE PUEDEN INFLUIR EN UNA MAYOR PROBABILIDAD DE INCREMENTO DEL ESTADIO T TRAS EL ESTUDIO DE IMAGEN PROSTÁTICA CON RM.....</b>	<b>84</b>
5.6.1.	Relación entre porcentaje de cilindros afectados y cambio del estadio T tras RM	
5.6.2.	Relación entre el porcentaje de cilindros afectados y número de cilindros afectados con la coincidencia entre la localización por biopsia y la localización por RM	
5.6.3.	Relación entre la presencia de PIN y la variación de estadio tras RM	
5.6.4.	Relación entre la presencia de PNI y la variación de estadio tras RM	
<b>5.7.</b>	<b>ESTUDIO COMBINADO DE RM Y PET CT COLINA EN LA EVALUACIÓN DE POSIBLE RESCATE TRAS LA RECIDIVA BIOQUÍMICA TRAS RADIOTERAPIA Y BRAQUITERAPIA.....</b>	<b>90</b>
<b>5.8.</b>	<b>EJEMPLOS CON IMÁGENES REPRESENTATIVAS DE ESTUDIOS MÁS RECIENTES.....</b>	<b>94</b>
<b>6.</b>	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>111</b>
<b>6.1.</b>	<b>CONSIDERACIONES PRELIMINARES Y LIMITACIONES.....</b>	<b>111</b>
<b>6.2.</b>	<b>DISTRIBUCIÓN DE LOS PARÁMETROS ESTUDIADOS ENTRE LOS GRUPOS DEFINIDOS SEGÚN TIPO DE RM.....</b>	<b>116</b>
6.2.1.	PNI Y Gleason primario	
6.2.2.	Variación en la distribución del grupo de riesgo	

<b>6.3. VARIACIÓN EN LA DEFINICIÓN DE LA ENFERMEDAD TUMORAL PROSTÁTICA (ESTADIO T) TRAS LA REALIZACIÓN DE RM Y COMPARACIÓN ENTRE AMBOS TIPOS DE RM.....</b>	<b>118</b>
6.3.1. Distribución de la estadificación T obtenida mediante RM	
6.3.2. Cambio en el estadio T tras RM	
6.3.3. Sentido de la variación del estadio T tras RM	
6.3.4. Interpretación e implicaciones clínicas	
<b>6.4. CAMBIO DEL ESTADIO T TRAS RM AGRUPANDO LOS ESTADIOS T DE ACUERDO A SU RELACIÓN CON LA CONFORMACIÓN DE GRUPOS DE RIESGO.....</b>	<b>128</b>
6.4.1. El estadio T, el grupo de riesgo y el tratamiento	
<b>6.5. CAMBIO (“MIGRACIÓN”) EN EL GRUPO DE RIESGO COMO CONSECUENCIA DE LA APLICACIÓN DE LA RM DE CUALQUIER TIPO....</b>	<b>135</b>
6.5.1. Efecto en el grupo de riesgo como consecuencia de la aplicación de la RMc	
6.5.2. Efecto en el grupo de riesgo como consecuencia de la aplicación de la RMmp	
<b>6.6. EFECTOS DE LA APLICACIÓN DE LA RM SOBRE LA DECISIÓN DE TRATAMIENTO.....</b>	<b>140</b>
6.6.1. Variación en la técnica de tratamiento radioterápico inicial propuesto tras considerar los resultados de la RM	
6.6.2. Cambio en la decisión de tratamiento radioterápico considerado como posibilidad o no de braquiterapia o necesidad de introducir radioterapia externa	
6.6.3. Efecto del estudio con diferentes tipos de RM sobre el volumen de tratamiento	
6.6.4. Influencia de la evaluación mediante RM, RMc o RMmp sobre la decisión de tratamiento de privación androgénica	
<b>6.7. ANÁLISIS DE FACTORES QUE PUEDEN INFLUIR EN UNA MAYOR PROBABILIDAD DE INCREMENTO DEL ESTADIO T TRAS EL ESTUDIO DE IMAGEN PROSTÁTICA CON RM.....</b>	<b>148</b>

6.8.	ESTUDIO COMBINADO DE RM Y PET CT COLINA EN LA EVALUACIÓN DE POSIBLE RESCATE TRAS LA RECIDIVA BIOQUÍMICA TRAS RADIOTERAPIA Y BRAQUITERAPIA.....	153
6.9.	EJEMPLOS CLÍNICOS DE EMPLEO DE LA RM MULTIPARAMÉTRICA.....	156
6.10.	CONSIDERACIONES FINALES: PERSPECTIVAS Y PROYECCIÓN FUTURAS.....	156
7.	CONCLUSIONES.....	160
8.	RECOMEDACIONES.....	162
9.	BIBLIOGRAFÍA.....	164



## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación TNM del CaP, AJCC 2010 .....	11
Tabla 2. Parámetros de adquisición del protocolo de RM y RMmp de próstata .....	41
Tabla 3. Características de los pacientes y distribución de los mismos entre los dos tipos de RM realizadas .....	51
Tabla 4. Distribución del estadio T clínico (cT, el porcentaje está referido al grupo según RM) .....	52
Tabla 5. Distribución de la detección o no detección clínica de lesiones prostáticas entre los grupos según RM .....	53
Tabla 6. Distribución del Gleason entre los grupos según RM .....	53
Tabla 7. Distribución del PSAi entre los grupos según RM .....	53
Tabla 8. Distribución de la presencia de PNI entre los grupos según RM .....	54
Tabla 9. Presencia de PNI en el LMI según tipo de RM .....	54
Tabla 10. Porcentaje de cilindros afectados por PNI según tipo de RM .....	55
Tabla 11. Cilindros positivos para PIN por paciente según el tipo de RM .....	55
Tabla 12. Distribución del porcentaje de cilindros con PIN .....	56
Tabla 13. Distribución entre grupos del número de cilindros obtenidos, cilindros afectados y porcentaje de afectación de los mismos .....	56
Tabla 14. Distribución de la afectación secundaria .....	57
Tabla 15. Distribución del volumen prostático .....	57
Tabla 16. Distribución de la concordancia TR/biopsia .....	58
Tabla 17. Distribución de la evaluación de riesgo mediante la fórmula de Roach o las tablas de Partin .....	59
Tabla 18. Distribución de la exposición a TDA mayor de tres meses .....	60
Tabla 19. Distribución del TDA menor de tres meses .....	60
Tabla 20. Distribución de la exposición a TDA intermitente .....	60
Tabla 21. Distribución de los grupos de riesgo clínicos .....	61
Tabla 22. Distribución de la decisión inicial de volúmenes de tratamiento .....	61
Tabla 23. Distribución de la decisión inicial de técnicas de tratamiento radioterápico .....	62
Tabla 24. Distribución de la intención inicial de TDA .....	62
Tabla 25. Distribución de la estadificación T determinada mediante RM .....	63

Tabla 26. Detección de LDP.....	64
Tabla 27. Detección de lesión secundaria.....	64
Tabla 28. Cambio del estadio T tras RM.....	65
Tabla 29. Sentido del cambio del estadio T.....	65
Tabla 30. Migración de estadio T tras cualquier tipo de RM.....	67
Tabla 31. Migración de estadio T tras RMc .....	68
Tabla 32. Migración de estadio T tras RMmp.....	69
Tabla 33. Variación tras RM del estadio T agrupado según su relación con el grupo de riesgo.....	70
Tabla 34. Variación tras la RMc del estadio T agrupado según su relación con el grupo de riesgo.....	71
Tabla 35. Variación tras la RMmp del estadio T agrupado según su relación con el grupo de riesgo.....	71
Tabla 36. Cambio en el grupo de riesgo tras el estudio con RM de cualquier tipo .....	74
Tabla 37. Cambio en el grupo de riesgo tras la el estudio con RMc.....	75
Tabla 38. Cambio en el grupo de riesgo tras el estudio con RMp .....	77
Tabla 39. Variación en la decisión de técnicas radioterápicas como resultado de la aplicación de RM .....	79
Tabla 40. Variación en la decisión de técnicas radioterápicas como resultado de la aplicación de la RMc.....	79
Tabla 41. Variación en la decisión de técnicas radioterápicas como resultado de la aplicación de la RMmp .....	80
Tabla 42. Cambio, tras RM, en la decisión de tratamiento radioterápico considerado como posibilidad o no de braquiterapia o necesidad de introducir radioterapia externa. ....	80
Tabla 43. Variación de la decisión de volumen de tratamiento tras RM.....	81
Tabla 44. Variación de la decisión de volumen de tratamiento tras RMc.....	82
Tabla 45. Variación de la decisión de volumen de tratamiento tras RMmp .....	82
Tabla 46. Intención de TDA previo y posterior a RM.....	83
Tabla 47. Intención de TDA previo y posterior a RMc.....	83
Tabla 48. Intención de TDA previo y posterior a RMmp .....	83
Tabla 49. Relación entre la presencia de PIN y la variación de estadio T tras RM .....	86
Tabla 50. Detalle de la variación de estadio T tras la aplicación de RM de cualquier tipo en relación a la presencia de PIN .....	87

Tabla 51. Presencia de PNI y cambio de estadio T tras cualquier tipo de RM.....	87
Tabla 52. Presencia de PNI y cambio de estadio T tras RMc .....	88
Tabla 53. Presencia de PNI y cambio de estadio T tras RMmp.....	88
Tabla 54. Gleason medio estadio T tras RM.....	89
Tabla 55. Estudio de recidivas: Datos basales y del primer tratamiento .....	90
Tabla 56. Estudios de recidivas: Datos a la recidiva .....	90
Tabla 57. Estudio de la recidiva .....	91
Tabla 58. Variación del Gleason en la rebiopsia orientada por imagen funcional o metabólica combinadas .....	91
Tabla 59. Resumen de los datos cuantitativos de interés en los pacientes con recidiva. ....	91
Tabla 60. Tratamiento radioterápico de rescate y resultado bioquímico (PSA).....	93
Tabla 61. Comparativa de estudios .....	124
Tabla 62. Distribución del estadio T agrupado según su asociación al grupo de riesgo, antes y después de la RM.....	130
Tabla 63. Distribución del estadio T agrupado según su asociación al grupo de riesgo, antes y después de la RMc .....	130
Tabla 64. Distribución del estadio T agrupado según su asociación al grupo de riesgo, antes y después de la RMmp .....	131
Tabla 65. Distribución del estadio T en diferentes estudios de CaP antes y después de la RM en próstata (para cualquier tipo de RM) .....	134

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Regiones prostáticas.....	3
Figura 2: Esquema por secciones transversales de la glándula prostática .....	4
Figura 3: División por sextantes y variantes de biopsia de la glándula prostática .....	9
Figura 4. Estadificación T4a (izquierda) y T4b (derecha) por RMmp.....	23
Figura 5. División esquemática de la próstata para la representación espacial de las lesiones identificadas en la RMmp, asociadas al valor PI-RADS v2 determinado .....	25
Figura 10. Caso1: Imágenes representativas de la localización de la recidiva en PET-CT (arriba) colina y RMmp (abajo).....	92
Figura 11. Caso2: Imágenes representativas de la localización de la recidiva en PET-CT colina (arriba) y RMmp (abajo).....	92
Figura 12. Caso3: Imágenes representativas de la localización de la recidiva en PET-CT colina (arriba) y RMmp (abajo).....	93
Figura 13. Caso 4: Imágenes representativas de la localización de la recidiva en PET-CT colina (evaluada imagen postimplante inicial cobertura completa, D90=112%). .....	93
Figura 14. Ejemplo 1: Afectación de vesícula seminal.....	94
Figura 15. Ejemplo 1: Zona sospechosa a evaluar mediante estudio de contraste dinámico.....	95
Figura 16. Ejemplo 1: Intensa captación de contraste en la zona sospechosa observada durante el estudio de contraste dinámico .....	95
Figura 17. Ejemplo 1: Curva de contraste dinámico.....	96
Figura 18. Ejemplo 1: Se observa una imagen axial representativa de la secuencia de difusión. La flecha señala el nódulo con hiposeñal sugestiva de restricción de la difusión .....	96
Figura 19. Ejemplo 2: Zona sospechosa caudal (corte sagital) .....	97
Figura 20. Ejemplo 2: Zona sospechosa caudal (corte coronal) .....	97
Figura 21. Ejemplo 2: Lesión sospechosa caudal izquierda .....	98
Figura 22. Ejemplo 2: Inicio de la captación de contraste en la región sospechosa.....	98
Figura 23. Ejemplo 2: Captación de contraste a 17 segundos de la imagen previa .....	98
Figura 24. Ejemplo 2: Intensa captación de contraste (hiperintensidad de señal) en la zona sospechosa a un minuto de la imagen inicial de la Figura 17 .....	99
Figura 25. Ejemplo 2: Rápida disminución de la hiperintensidad que revela la rápida pérdida de contraste por la lesión .....	99

Figura 26. Ejemplo 2: Rápida disminución de la hiperintensidad respecto a la Figura 21 debido a la rápida pérdida de contraste por la lesión.....	100
Figura 27. Ejemplo 2: Curva de contraste dinámico.....	100
Figura 28. Ejemplo3: Zona de interés anterior derecha .....	101
Figura 29. Ejemplo 3: Zona de interés anterior izquierda .....	101
Figura 30. Ejemplo 3: Zona de interés media izquierda .....	102
Figura 31. Ejemplo 4: Corte coronal .....	103
Figura 32. Ejemplo 4: Lesión en ápex derecho .....	103
Figura 33. Ejemplo 4: Inicio del estudio dinámico en lesión media derecha .....	104
Figura 34. Ejemplo 4: Captación regional del contraste en el estudio dinámico .....	104
Figura 35. Ejemplo 4: Curva de contraste dinámico.....	104
Figura 36. Ejemplo 4: Mapa PIRADS v2 .....	105
Figura 37. Ejemplo 5: Corte sagital representativo (T2, tse) .....	106
Figura 38. Ejemplo 5: Corte coronal representativo (T2, tse) .....	106
Figura 39. Ejemplo 5: Corte axial representativo (T2, tse) .....	107
Figura 40. Ejemplo 5: La hiperintensidad de señal revela la intensa captación de contraste anterior derecha durante el estudio de contaste dinámico en región media derecha (a, b y c) .....	107
Figura 41. Ejemplo 5: Curva de captación de contraste .....	108
Figura 42. Ejemplo 5: Combinación de imágenes localizando la lesión anterior derecha .....	108
Figura 43. Ejemplo 5: Mapa PIRADS v2 .....	109

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Efecto de la RM sobre el cambio de estadio T .....	66
Gráfico 2. Efecto de la RMc sobre el estadio T .....	66
Gráfico 3. Efecto de la RMmp sobre el estadio T .....	66
Gráfico 4. Cambio de estadio T tras evaluación con RM .....	67
Gráfico 5. Cambio de estadio T tras evaluación con RMc .....	68
Gráfico 6. Cambio de estadio T tras evaluación con RMmp.....	69
Gráfico 7. Variación del grupo de riesgo tras RM.....	73
Gráfico 8. Comparación para cada grupo de riesgo del comportamiento antes y después de RM .....	74
Gráfico 9. Variación del grupo de riesgo tras RMc.....	75
Gráfico 10. Comparación para cada grupo de riesgo del comportamiento antes y después de RMc .....	76
Gráfico 11. Variación del grupo de riesgo tras RMmp .....	76
Gráfico 12. Comparación para cada grupo de riesgo del comportamiento antes y después de RMmp.....	77
Gráfico 13. Porcentaje de cilindros afectados frente a T .....	84
Gráfico 14. Porcentaje de cilindros afectados frente a la BX .....	85
Gráfico 15. Número total de cilindros afectados frente a la BX.....	86
Gráfico 16. Gleason frente a T.....	89

## ÍNDICE DE DIAGRAMAS

Diagrama 1. La RM al influir en el estadificación local (T) puede modificar grupos de riesgo, decisión de tratamiento y elección de técnicas.....	34
Diagrama 2. Migraciones de estadio T (agrupados por grupo de riesgo) tras RM. ....	72
Diagrama 3. Migraciones de estadio T (agrupados por grupo de riesgo) tras RMc .....	72
Diagrama 4. Migraciones de estadio T (agrupados por grupo de riesgo) tras RMmp...	73

## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS EMPLEADOS (por orden alfabético)

ADN	Ácido desoxirribonucleico
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AI y AD	Zona del apex izquierdo o derecho de la próstata
ANOVA	Análisis de la varianza
BNV	Bandeletas neurovasculares
CaP	Cáncer de próstata
CI y CD	Zona craneal izquierda o derecha de la próstata, se refiere a la base prostático
cm	Centímetros
Cols	Colaboradores
DP	Densidad de protones
EEUU	Estados Unidos
ECO-TR	Ecografía transrectal
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EEP	Extensión extraprostática
Gy	Gray
HBP	Hiperplasia benigna de próstata
HULP	Hospital Universitario La Paz
IC	Intervalo de confianza
ILV	Invasión linfovascular
IPN	Invasión perineural (equivale al PNI de uso habitual en la literatura científica en inglés)
IVS	Invasión de vesículas seminales
IPSS	Puntuación internacional para síntomas prostáticos
LDR	Baja tasa de dosis (siglas inglesas de uso habitual). En el presente estudio se refiere a la braquiterapia con semillas de I <sup>125</sup>
LDP	Lesión dominante prostática, o lesión index, que es la zona de



	enfermedad tumoral prostática que parece ser de más agresividad biológica o que contiene la mayor carga tumoral. Para este estudio se estableció mediante la combinación de la zona identificada por imagen de RM y la zona de mayor carga tumoral (mayor portento de afectación tumoral) obtenida de una biopsia superior a seis cilindros
LI y LD	Lóbulo izquierdo y derechos prostáticos, cuando se emplea este término estamos considerando que se incluyen las regiones craneal, media y de apex ipsilaterales.
mín	Mínimo
máx	Máximo
MI y MD	Zona media izquierda o derecha de la próstata
mg	Miligramos
ml	Mililitros
mmHg	Milímetros de mercurio
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
ng	Nanogramos
OR	Odds ratio
PAAF	Punción por aspiración con aguja fina
PET-CT	Tomografía de emisión de positrones combinada con tomografía computarizada
PET	Tomografía por emisión de positrones
PIN	Neoplasia intraepitelial prostática (siglas en inglés)
PR	Prostatectomía radical
PRL	Prostatectomía radical laparoscópica
PSA	Antígeno prostático específico, en este estudio se expresa siempre en ng/ml
RM	Resonancia magnética
RMmp	Resonancia magnética multiparamétrica. Se refiere a la inclusión de las secuencias de difusión y contraste dinámico, además de la secuencia morfológica T2
RMc	Resonancia magnética convencional. Se refiere a la que sólo incluye

	secuencias morfológicas
RT	Radioterapia
RTE	Radioterapia externa
T	Tesla, unidad de campo magnético
TC	Tomografía computerizada
TDA	Tratamiento de deprivación androgénica. Se refiere al empleo de análogos solos o en combinación con antiandrógenos (en el caso de empleo de antiandrógenos se especificará el uso de estos fármacos si es relevante para el análisis)
TDA neo	Se refiere a TDA neoadyuvante, es decir, al empleo de análogos de la LH-RH previo a la radioterapia con un tiempo mínimo de tres meses (en los casos que el período de neoadyuvancia sea superior y el dato se considere relevante para el análisis se especificará el tiempo)
TDA ady	Se refiere TDA adyuvante, es decir, al empleo de análogos de la LH-RH posterior a la radioterapia durante 6 a 24 meses (en los casos que el período de adyuvancia sea superior y el dato se considere relevante para el análisis se especificará el tiempo)
TNM	Tumor-Ganglio- Metastasis
TR	Tacto rectal
RTU-P	Resección transuretral de próstata
SBRT	Radioterapia estereotáxica corporal (siglas inglesas “ <i>stereotactic body radiotherapy</i> ”)
VOLPROST	Volumen prostático
vs	Versus
VVSS	Vesículas seminales
SD	Desviación estándar
SE	Espín-Eco
SG	Supervivencia global

## RESUMEN

La radioterapia es una opción de tratamiento radical para todos los estadios del cáncer de próstata localizado. Se caracteriza por su elevada precisión, el empleo de altas dosis. El tratamiento radioterápico se individualiza en volúmenes de tratamiento y asociación a deprivación androgénica según el riesgo. El riesgo se define en tres grupos de acuerdo al estadio T, el nivel de PSA y el estadio histopatológico de Gleason. Se precisa una estadificación local fiable basada en estudios de imagen de la próstata. La imagen idealmente debe aportar información anatómica y biológica que pueda contribuir a la individualización y decisión terapéutica. Actualmente se considera que la resonancia magnética multiparamétrica (RMmp) que emplea secuencias anatómicas (T1 y T2) y funcionales (habitualmente difusión y contraste dinámico) es la mejor técnica de imagen para lograr estos objetivos. Puede contribuir en el proceso de diagnóstico, estadiaje, decisión terapéutica y planificación del tratamiento radioterápico. A pesar del cúmulo de datos y del uso cada vez más generalizado de la RMmp en el estudio y tratamiento del cáncer de próstata existen poco estudios orientados a evaluar su contribución durante su uso clínico en radioterapia. En esta investigación se analizan los datos obtenidos durante el uso clínico de la RM convencional (RMc, secuencias anatómicas T1 y T2) y de la RMmp en la evaluación de pacientes de CaP previo a la decisión de radioterapia. Se intenta determinar en qué medida la información aportada por la RM en general modifica el estadiaje, la decisión terapéutica y en consecuencia la radioterapia. Se estudia de manera conjunta la aplicación de cualquier tipo de RM y por separado cada tipo empleado (RMc vs RMmp). En el análisis de estos datos se intenta identificar algún factor que indique mayor probabilidad de cambio de estadio al aplicar RM. Los resultados obtenidos se discuten y se concluye que el estudio de RM modifica el estadiaje T, el grupo de riesgo y la decisión de tratamiento de manera significativa estadísticamente.

El objetivo de esta tesis ha sido valorar la contribución de la RM al manejo de los pacientes de CaP, a la decisión de elección del tratamiento según grupos de riesgo y si se decide radioterapia, a planificarla según volúmenes a tratar, localización de la enfermedad uni o multifocal y lesión clínicamente significativa.

# **1. INTRODUCCIÓN**

## **1.1. ASPECTOS GENERALES DEL CÁNCER DE PRÓSTATA**

### **1.1.1. Incidencia y mortalidad**

El cáncer de próstata (CaP) es un problema de salud importante. Es una enfermedad frecuente. A nivel mundial la próstata es la localización más frecuente de cáncer masculino con una incidencia de 78,9/100000 varones por año. Representa casi el 10% de todos los tumores malignos (DeLongchamps N.B. et al. 2006). Los estudios de autopsias indican que los pacientes ancianos tienen una elevada incidencia de CaP asintomático. La relación de su diagnóstico con las características de la biopsia hacen que la interpretación de la epidemiología de la incidencia del CaP sea más compleja que en otros cánceres (Zelevsky M.J., Eastham J.A. and Sartor O., 2011).

Es segunda causa de muerte relacionada con cáncer en los hombres de Estados Unidos. Se calcula que en 2013 casi 239000 hombres fueron diagnosticados de CaP en Estados Unidos y casi 30000 murieron a causa de esta enfermedad (Health, N.C.I. 2013).

La tasa de incidencia estimada para la población española es de 82,27 por 100000 varones (IC 95%: 80,57-83,97) (Cozar J.M. et al., 2013). En España, representa la tercera causa de muerte tras el cáncer de pulmón y el colorrectal, superando las 5000 muertes al año. Se estima una mortalidad anual de unos 5400 varones (Brenes FJ, 2009).

Según la clasificación D'Amico el 90% presentaban enfermedad localizada en al momento del diagnóstico, con una mediana de PSA de 8 ng/ml. El 56,5% presentaron un grado de Gleason  $\leq 6$ , el 26,7% de 7 y el 16,8% mayor de 7 (D'Amico AV, et al. 2002).

Es una enfermedad cara. En EEUU representa el 11% de los costes para tratamiento de todos los cánceres. En EEUU el gasto por paciente, desde el diagnóstico hasta la muerte es de 81658 dólares (Racioppi M et al., 2012).

### **1.1.2. Factores de riesgo epidemiológicos**

El diagnóstico clínico del CaP depende de la frecuencia y extensión de las biopsias prostáticas. La determinación de PSA y las biopsias se comportan como un “factor de

riesgo” en sí mismo. La dependencia de la incidencia en relación a las características de la biopsia hace que se deba ser prudente al interpretar datos de diferentes países. Esto dificulta la evaluación de factores de riesgo.

Respecto a factores biológicos clásicos hay consenso sobre tres: edad, etnia e historia familiar.

El CaP raramente aparece antes de los 40 años aumentando rápidamente su incidencia a partir de esa edad. Se observa una disminución en edades avanzadas (80-84 años) considerada un sesgo por disminución de la frecuencia de biopsias a esas edades (Zelevsky M.J., Eastham J.A. and Sartor O., 2011).

Los datos en relación a etnicidad y CaP provienen fundamentalmente de los EEUU. Los varones negros tienen una mayor incidencia de CaP y peor pronóstico. Al parecer está relacionado con la presencia de antepasados subsaharianos. En cambio los hombres de ascendencia asiática tienen las más bajas tasas de incidencia de CaP de los EEUU e incluso menos que en Asia. No está claro si se trata de susceptibilidad genética o exposición a carcinógenos ambientales (Zelevsky M.J., Eastham J.A. and Sartor O., 2011).

Se considera que aquellos varones cuyos padres o hermanos fueron diagnosticados antes de los 50 años de CaP tienen un incremento en dos veces del riesgo de CaP que la población general (Zelevsky M.J., Eastham J.A. and Sartor O., 2011). Un extenso estudio sueco con gemelos encontró que hasta un 42% del riesgo de CaP puede ser explicado por factores hereditarios. Dicho estudio sugiere que la contribución del factor hereditario en el CaP puede ser más importante que en el cáncer de mama o en el cáncer colorrectal (Lichtenstein P et al., 2000).

Se han considerado otros factores en relación a la dieta (por ejemplo alta ingesta de carnes muy cocinadas, baja en vegetales, baja en tomate o soya) y el estilo de vida (por ejemplo frecuencia eyaculatoria, número de parejas, obesidad, fármacos, vitaminas, etc.) pero las relaciones no son muy claras ni permiten hacer recomendaciones bien fundamentadas (Zelevsky M.J., Eastham J.A. and Sartor O., 2011).

### 1.1.3. Anatomía e histopatología

#### 1.1.3.1. Anatomía y división en regiones de la próstata

La evaluación local e interpretación de la imagen local y de los datos AP requieren un conocimiento de la anatomía y regiones de la próstata.

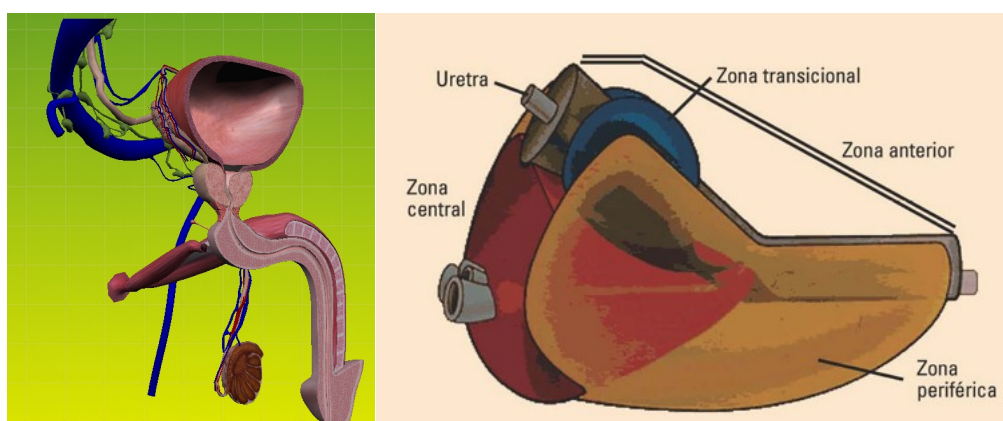


Figura 1: Regiones prostáticas

Con el fin de hacer coincidir y correlacionar los datos provenientes de AP y de la RM la próstata se divide en dos lóbulos, derecho e izquierdo y cada lóbulo en tres regiones: base o craneal, media y ápex (izquierdo y derecho).

Basándose en la localización, embriología e histología se describen cuatro regiones en relación a la próstata: vesículas seminales, zona transicional, zona central y zona periférica. Las vesículas seminales, se localizan en situación postero-superior a la próstata, con drenaje por los conductos eyaculatorios a la uretra intraprostática (en la región del veru montanum); la zona transicional, está formada por dos protuberancias, a cada lado de la uretra (en situación supero-antero-lateral al veru montanum); la zona central se sitúa por detrás de la zona de transición y la uretra proximal y rodea los conductos eyaculatorios; finalmente y localizada más externamente está la zona periférica que rodea tanto a la zona central como a la uretra prostática distal (Figura 1) (McNeal J.E. et al., 1988).

Aproximadamente el 68% de los tumores prostáticos se originan en la zona periférica, el 24% en la transicional y el 8% en la central. El CaP se considera multifocal, pero el uso de cribado generalizado junto con las técnicas de biopsia más extensas, ha

dado como resultado la detección tumores unifocales y más pequeños (McAninch et al., 2008; Tanagho E.A. and McAninch J.W., 2008).

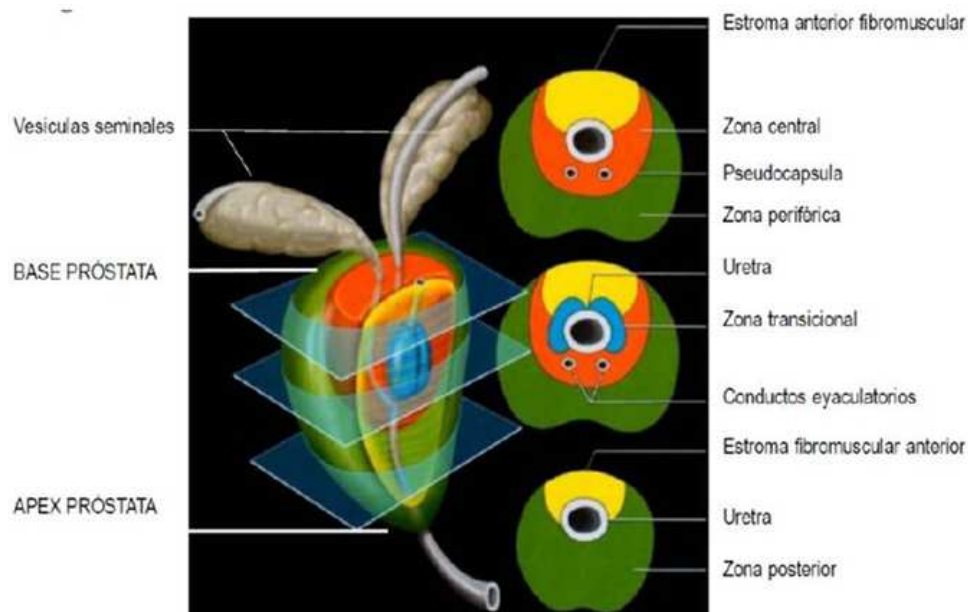


Figura 2: Esquema por secciones transversales de la glándula prostática

### 1.1.3.2. Tipos histológicos del cáncer de próstata

El estudio anatomopatológico de los cilindros persigue detectar la presencia de neoplasia y caracterizarla según su histología y el grado de agresividad.

Más del 95% de los cánceres de próstata son adenocarcinomas. El tipo más frecuente es el acinar. La aparición de adenocarcinomas ductales es menos frecuente y de peor pronóstico. Del otro 5% restante el 90% son carcinomas de células transicionales, y el resto son neuroendocrinos o sarcomas (McAninch et al., 2008). La glándula prostática puede verse afectada por tipos inusuales de neoplasias como cáncer de células pequeñas, cistoadenoma mucinoso, linfoma, carcinoma escamoso (Palmgren J.S. et al., 2007).

### 1.1.3.3. Neoplasia intraepitelial (PIN)

Bajo este término se describe en el análisis histopatológico la presencia de proliferación intraductal. Está definido por la presencia de células epiteliales atípicas dentro de acinis de morfología benigna. Se divide en bajo y alto grado (Bostwick D.G. y

Brawer M.K., 1987). El bajo grado no debe informarse en la biopsia porque hay dificultad en diferenciarlo del epitelio benigno y no parece tener relación con el riesgo (Epstein et al., 1995). El PIN de alto grado tiene un valor predictivo positivo para detectar CaP en la siguiente biopsia entre el 2,3 y el 100%. Su identificación conduce a protocolos de seguimiento variables (Epstein J.I. y Herawi M., 2006).

#### **1.1.3.4. Invasión perineural (PNI) y linfovascular**

La invasión perineural se considera un mecanismo de diseminación extraprostática en el CaP (Villers A. et al., 1989).

La significación de la presencia de invasión perineural en las biopsias o piezas de tejido prostático es objeto de debate. Existe variabilidad entre los patólogos en la detección y reporte de la presencia de PNI en las biopsias o piezas de prostatectomía. No está claro su papel en la decisión terapéutica en el CaP. Una reciente revisión de la literatura encuentra una asociación entre la presencia de PNI con la recidiva tras prostatectomía (10 artículos) y tras radioterapia (11 artículos). Se sugiere que quizá en los pacientes con enfermedad localizada y presencia de PNI no deba ofrecerse la opción de vigilancia activa (Harnden P. et al., 2007).

En relación a la radioterapia un estudio valorando la respuesta a radioterapia en pacientes con  $PSA \geq 20$  ng/ml encontró que la presencia de PNI era un predictor pronóstico independiente de mala respuesta (Algan O. et al., 1999). Otros dos estudios, esta vez en pacientes con PSA bajo, detectaron que la presencia de PNI era un predictor independiente del resultado clínico mientras que la dosis de radiación no lo era (Anderson P.R. et al., 1998; Beard C.J. et al., 2004).

Una reciente revisión y metanálisis de la literatura referente a PNI encuentra una fuerte relación estadísticamente significativa, determinada mediante análisis univariable, entre la presencia de PNI en las biopsias prostáticas y una elevada incidencia de detección de enfermedad extraprostática dada por detección de pT3 (tanto pT3a como pT3b). Concluyen que en el diseño de nomogramas para estimación del riesgo de extensión extraprostática debe considerarse la presencia de PNI en las biopsias (Cozzi G. et al., 2013).

La presencia de invasión linfovascular (ILV) en las muestras de tejido prostático



es aún de más difícil interpretación. La evidencia disponible es contradictoria. Una reciente revisión concluye que la evidencia disponible es insuficiente en cuanto a relacionar la presencia de ILV con el riesgo de recidiva tras prostatectomía. En el CaP no se recomienda su uso como predictor robusto de resultados clínicos (Ng J. et al., 2012). No obstante se ha reportado una relación entre la presencia de ILV y la recurrencia bioquímica, lo cual indica que el tema no está aún aclarado (May M. et al., 2007).

No se reportó la presencia de ILV en ninguna de las muestras de los pacientes incluidos en este estudio.

#### **1.1.3.5. Escala de Gleason**

Es un valor numérico que aporta el patólogo tras la observación microscópica de los cilindros de la biopsia prostática o de la pieza de prostatectomía. Marca la agresividad del tumor. Ha experimentado una evolución conceptual en su definición y determinación. En el año 2005 (Epstein J.I. et al., 2005) se acuerda que el puntaje de Gleason se conforme con el Gleason primario (o patrón más extenso) más el segundo patrón más común (patrón secundario). De existir un solo patrón se debe duplicar su valor para efectuar la suma y obtener el valor de Gleason total de la enfermedad. Si se detectan tres grados se sumará el grado más frecuente y del valor más alto observados.

Cada grado va de 2 a 5. Actualmente se considera que en presencia de CaP el valor 2 en las muestras de biopsias ecoguiadas no es probable, siendo la mínima numeración posible 3. Por ejemplo, un tumor en que predomina el grado 3 (bajo) y en segundo orden el 4 (moderadamente diferenciado) sería Gleason 7 (3+4), que es un tumor de grado de diferenciación global moderado o intermedio. Sobre la base de las biopsias no deben reportarse puntajes de Gleason  $\leq 4$ .

El grado de Gleason posee valor predictivo pronóstico independiente (Gleason D.F. et al., 1974). Sin embargo existen importantes variabilidades interobservador que hacen que en ocasiones se infraestimen los grados de Gleason de la biopsia (Egevad L. et al., 2012).

En el año 2014 se realiza una nueva conferencia de consenso sobre el grado Gleason en la que se introduce el concepto de grupos de grado. Quedan definidos 5 grupos según el grado. El grado 1 incluye al Gleason 2-6, el 2 al 7(3+4), el 3 al 7(4+3), el

4 al Gleason 8 en cualquiera de sus combinaciones y el 5 al Gleason 9-10. Esta nueva clasificación está aceptada por la OMS. Acerca la clasificación histopatológica del cáncer de próstata a la de otros cánceres y mejora algunos aspectos en relación al uso del puntaje de Gleason tradicional. Se recomienda su uso de manera conjunta con la clasificación Gleason previa antes explicada (Epstein J.I. et al., 2016).

A los efectos de este trabajo se empleará la clasificación o puntuación de Gleason. No se incluirá la clasificación por grados.

#### **1.1.4. Diagnóstico y Detección precoz**

Por la naturaleza de la especialidad de Oncología Radioterápica el paciente suele llegar diagnosticado y estadificado. Sin embargo, el algoritmo de decisión de tratamiento oncológico radioterápico requiere una verificación y ampliación de la información aportada.

El diagnóstico precoz del cáncer de próstata se basa en la determinación del PSA (Prostate Specific Antigen) y en el tacto rectal.

El paciente típico de CaP es diagnosticado a partir de un PSA realizado por un médico de atención primaria dentro de algún estudio, en ocasiones a petición del paciente o por un urólogo al que consulta por síntomas. Menos frecuentemente se solicita el PSA después de un TR sospechoso. Un TR anormal se asocia con un mayor riesgo de detectar lesiones de alto grado (Gleason 8 a 10) (Gosselaar C. et al., 2008).

Un PSA elevado o un TR sospechoso son seguidos de una biopsia prostática. La realización de biopsia transrectal permite confirmar este diagnóstico. El diagnóstico clínico de CaP es altamente dependiente de la extensión y frecuencia de las biopsias prostáticas (Zelevsky M.J. et al., 2011).

##### **1.1.4.1. Tacto rectal**

Es la base actual de la estadificación clínica de la extenensión local del CaP (cT). Hasta el advenimiento del PSA fue el patrón de oro en CaP. Sin embargo, la sensibilidad y especificidad del TR (Chodak G. 1989) se consideran actualmente insuficientes para una precisa estadificación T. Es una técnica explorador dependiente, lo cual introduce variabilidad en su descripción. No se considera un buen instrumento por su escasa

sensibilidad para cribado de CaP.

Las series quirúrgicas han demostrado que el TR tiene una baja correlación con el estadio definitivo quirúrgico definido tras prostatectomía radical. El TR sólo consigue predecir con precisión la extensión local del CaP en un 61-70% de las veces (Hricak H. et al., 1987; Mullerad M. et al., 2005).

#### **1.1.4.2. PSA**

La próstata sana y la próstata afectada por cáncer producen y liberan a la sangre una proteína, el antígeno específico prostático (PSA). El screening del cáncer de próstata se basa en el estudio del PSA total en los varones de más de 50 años, considerándose sospechoso el valor igual o mayor a 4 ng/ml. Además, se consideran factores pronósticos independientes la relación PSA libre/PSA total (valor umbral < 20%) y la velocidad de incremento del PSA (> 0,75 ng/ml/año) (Björk T. et al., 1999; D'Amico A.V. et al., 2005).

#### **1.1.4.3. Biopsia ecoguiada**

En los pacientes con PSA elevado (habitualmente más de 4 ng/ml) o tacto rectal sospechoso se requiere una confirmación diagnóstica basada en la biopsia. El diagnóstico del CaP se fundamenta en la biopsia transrectal, ecoguiada, sistemática y aleatoria en hombres con PSA aumentados. Se biopsian también las lesiones sospechosas ecográficamente o por TR. Es un procedimiento de bajo coste y buena factibilidad.

La biopsia aporta muestras de cilindros identificados según las regiones prostáticas de donde se obtienen. Sin embargo un porcentaje de tumores (28%) son indetectables por la biopsia aleatoria, en especial los localizados en la región apical. Falla frecuentemente en detectar tumores agresivos o proveer parámetros confiables para la estratificación del riesgo pretratamiento (Costa D.N. et al., 2015).

La biopsia se realiza de manera sistemática tomando muestras de las seis regiones prostáticas (biopsia sextante: regiones apical, media y basal de los lóbulos derecho e izquierdo) referenciadas al enviar las muestras. Se toman aleatoriamente uno o dos cilindros por región. Se recomienda un número de 12 o más cilindros por biopsia (Cohen M.S. et al., 2008 ; Heidenreich A. et al., 2014).

La biopsia ecoguiada, transrectal o transperineal, es actualmente el estándar diagnóstico (Guías europeas de urología, 2016).

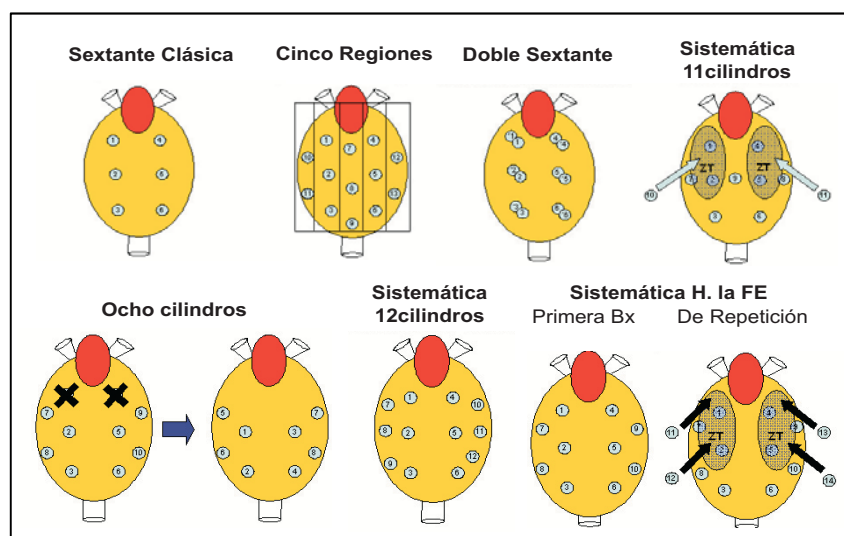


Figura 3: División por sextantes y variantes de biopsia de la glándula prostática  
(En *Actas Urol. Esp.* 2007; 31(10): 1089-1099, reproducido con permiso del Dr. Ramírez- Backhaus M.)

#### 1.1.4.4. Ecografía transrectal

Se emplea fundamentalmente para guiar la localización de la aguja en la toma de biopsias. Permite identificar posibles nódulos (hipoecoicos) sin poder diferenciar si son malignos o no. No es útil para evaluar fiablemente la extensión extraprostática del CaP (Bak J.B. et al., 2003). No permite diferenciar entre tumores de bajo grado de los de grado intermedio/alto (Hricak H. et al., 1987).

La ecografía transrectal, sobre la que se sustenta la biopsia prostática, tiene una baja correlación con la información de estadificación patológica proveniente del análisis de la pieza de prostatectomía radical. Sólo detecta con precisión la localización de la enfermedad prostática en un 61-70% de las veces. Esta baja correlación es similar a la obtenida mediante CT pélvico o TR (Hricak H. et al., 1987; Mullerad M. et al., 2005).

#### 1.1.4.5. Cribado ("screening") poblacional

El cribado o "screening" poblacional es un tema objeto de controversia. Por un lado puede haber reducido la tasa de muertes por CaP hasta en un 20%. Por otro lado

puede estar asociado con un elevado riesgo de sobrediagnóstico de pacientes que no tendrían síntomas en toda su vida (Schröder F.H., 2009).

Una revisión de la Cochrane de 2013 (Ilic D. et al., 2013) actualizada (Hayes J.H. et al., 2014) encuentra que el cribado incrementa el diagnóstico de CaP (RR: 1.3; 95% IC: 1.02-1.65). Se asocia a la detección de enfermedad más localizada (RR: 1.79; 95% IC: 1.19-2.70) y menos avanzada (RR: 0.80; 95% IC: 0.73-0.87). Sin embargo cinco ensayos clínicos aleatorizados no encuentran beneficio en cuanto a mejorar la supervivencia CaP específica. Cuatro estudios no consiguen demostrar mejoría en la supervivencia.

Algunos autores recomiendan realizarlo sólo en pacientes que demandan el cribado y aplicando estrategias de reducción de riesgos (biopsias bianuales, emplear un umbral elevado de PSA para indicar biopsia y aplicar estrategias de tratamiento conservador en los pacientes recién diagnosticados ) (Hayes J.H. et al., 2014).

En el marco de los estudios convencionales de próstata (tacto rectal, PSA y ecografía transrectal) este dilema tiene difícil solución. La introducción de imagen de alta calidad de RM puede contribuir a la solución de este problema dada su precisión superior al resto de los medios de evaluación local.

### **1.1.5. Estadificación inicial**

La decisión de tratamiento requiere una estadificación clínica del CaP. Para ello se utilizan los parámetros pre-tratamiento derivados de la exploración (TR), y las imágenes que aporten información sobre la extensión del CaP. El tacto rectal o la imagen (ecografía, CT, o más recientemente, la RM) que pueda obtenerse de la próstata, son las vías para determinar el estadio T.

Las imágenes de CT y pruebas de medicina nuclear (gammagrafía ósea o PET-CT) con radiomarcadores afines por el CaP se emplean en pacientes de riesgo mayor de diseminación. Están orientadas a detectar posible enfermedad a distancia.

Con estos elementos se intenta evaluar y estimar la extensión real o potencial de la enfermedad y predecir, de forma que podamos prever el pronóstico y decidir el tratamiento óptimo.

### 1.1.5.1. Extensión de la enfermedad: el TNM en el cáncer de próstata

La clasificación clínica del CaP, como sucede para el resto de los cánceres, se basa en el sistema de clasificación Tumor-Ganglios-Metástasis (TNM) (Tabla 1). Lo genera el American Joint Committee on Cancer (AJCC). Se suele emplear la última modificación disponible, que actualmente es la realizada en 2010 (Edge S. et al., 2010).

Tabla 1. Clasificación TNM del CaP, AJCC 2010

Clasificación TNM para el cáncer de próstata	
<b>T- Tumor primario</b>	
<b>TX</b>	No se puede evaluar el tumor primario
<b>To</b>	Ausencia de datos de tumor primario
<b>T1</b>	Tumor clínicamente inaparente, no palpable ni visible en las pruebas de imagen <b>T1a</b> El tumor es un hallazgo histológico fortuito en el 5 % o menos del tejido resecado <b>T1b</b> El tumor es un hallazgo histológico fortuito en más del 5 % del tejido resecado <b>T1c</b> Tumor identificado en una biopsia por punción (por ejemplo, debido a una concentración elevada de PSA)
<b>T2</b>	Tumor confinado a la próstata <sup>1</sup> <b>T2a</b> El tumor afecta a la mitad de un lóbulo o menos <b>T2b</b> El tumor afecta a más de la mitad de un lóbulo, pero no a los dos lóbulos <b>T2c</b> El tumor afecta a los dos lóbulos
<b>T3</b>	El tumor se extiende a través de la capsula prostática <sup>2</sup> <b>T3a</b> Extensión extracapsular (uni o bilateral), incluida la afectación microscópica del cuello de la vejiga <b>T3b</b> El tumor invade una o ambas vesículas seminales
<b>T4</b>	El tumor esta fijo o invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: esfínter externo, recto, músculos elevadores o pared de la pelvis
<b>N- Ganglios linfáticos<sup>3</sup></b>	
<b>X</b>	No se puede evaluar la presencia de ganglios linfáticos
<b>No</b>	Ausencia de metástasis ganglionares regionales
<b>N1</b>	Presencia de metástasis ganglionares regionales
<b>M- Metastasis a distancia<sup>4</sup></b>	
<b>MX</b>	No se pueden evaluar las metástasis a distancia
<b>Mo</b>	Ausencia de metástasis a distancia
<b>M1</b>	Presencia de metástasis a distancia <sup>3</sup> <b>M1a</b> Ganglios linfáticos no regionales <b>M1b</b> Metástasis en hueso <b>M1c</b> Otros focos

1. Un tumor hallado en uno o ambos lóbulos mediante una biopsia por punción, pero que no es palpable ni visible en las pruebas de imagen, se clasifica como T1c

2. La invasión del vértice de la próstata, o de la cápsula prostática (pero sin sobrepasarla), no se clasifica como pT3, sino como pT2.

3. Las metástasis no mayores de 0,2 cm pueden designarse pN1.

4. Cuando exista más de un foco de metástasis, debe utilizarse la categoría más avanzada.

#### **1.1.5.2. Importancia del estadio T en los tratamientos locales**

Para la Oncología Radioterápica la definición precisa del estadio T influye en la elección de la técnica radioterápica, contribuye a decidir el volumen de tratamiento y los márgenes del mismo, así como contribuye a determinar la necesidad y características del tratamiento de deprivación androgénica (TDA). Parte de este papel lo tiene por su contribución a la definición de grupos de riesgo en el CaP, tema que se expondrá más adelante.

#### **1.5.3.3. Relación entre tratamiento local y riesgo**

El tratamiento que se establece depende del riesgo de extensión local y a distancia, que debe evaluarse y estratificarse. Este estudio de estratificación se hace por diferentes vías. La más frecuente es clasificar al paciente por una combinación de factores en un grupo de riesgo. También existen nomogramas, fórmulas y tablas que relacionan los principales factores de riesgo para establecer una probabilidad en cada uno de los aspectos de importancia clínica en cuanto al tratamiento loco regional y sistémico. Éstos son: probabilidad de enfermedad órgano confinada o extendida fuera de la próstata, probabilidad de afectación de vesículas seminales, probabilidad de afectación ganglionar y a distancia.

#### **1.1.5.4. Factores de riesgo**

Los factores empleados para establecer el grupo de riesgo son: PSA, estadio TNM y grado histológico de Gleason. Este concepto fue formulado inicialmente por D'Amico en un intento por individualizar racionalmente la indicación y planificación de la radioterapia. Su clasificación es la más aceptada (D'Amico A.V. et al., 1999, 2002). Varios grupos establecieron su propia combinación, con ligeras variantes en base a la experiencia de sus centro (Sylvester et al., 2003). Con ligeras variaciones se asume como consenso por la NCCN (NCCNv1.2016).

#### 1.1.5.5. Grupos de riesgo

En una serie de estudios D'Amico (D'Amico 1999, 2002) se identificó que el riesgo de diseminación, la probabilidad de respuesta y el riesgo de progresión podían estimarse combinando el estadio T, los niveles de PSA y el grado de diferenciación del tumor, expresado por el puntaje de Gleason. Sobre la base de estas propuestas se desarrollaron diferentes versiones.

En términos generales para los pacientes de bajo riesgo (Gleason  $\leq 6$  y PSA  $\leq 10$  y T1c-T2a) el CTV se limita únicamente a la próstata.

Para pacientes de riesgo intermedio (Gleason 7 y PSA  $> 10$  y  $< 20$  y T2b-T2c) el CTV incluye las vesículas seminales. No obstante para este estudio a partir del año 2012 se comienza a tratar, previa confirmación del estadio T con RM, a un subgrupo de riesgo intermedio que presentaba características favorables como bajo riesgo, en cuanto a no asociar TDA.

Se consideraron características favorables presentar un Gleason 3+4 y baja carga tumoral (menos del 50% de afectación de cilindros, ninguno con más del 50% de afectación). También se consideró como favorable la ausencia de PNI.

En esta investigación se emplea la clasificación NCCN (v1.2016) ([http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf)). Los pacientes se agruparon de manera simplificada en los tres grupos de riesgo fundamentales: bajo, intermedio o alto. No obstante en las tomas de decisión registradas para cada paciente los oncólogos radioterápicos responsable consideraron los aspectos límite que acercan el grupo de riesgo de un paciente dado a el grupo precedente o superior (ver en Pacientes, Material y Métodos).

#### 1.1.5.6. Medios para definir el estadio T

Se basan fundamentalmente en la exploración mediante el TR y la ecografía transrectal con algunas modificaciones o técnicas especiales (doppler color y elastografía). Estos métodos tienen una sensibilidad y especificidad limitadas.



### **1.1.6. Estudio de extensión**

#### **1.1.6.1. CT**

La evaluación mediante CT se realiza ajustada al riesgo. En pacientes de riesgo intermedio o alto es recomendable realizar un CT abdomino pélvico. Su principal objetivo está relacionado con la evaluación ganglionar pélvica y abdominal. El CT puede contribuir a identificar segundas neoplasias, considerando que una parte importante de pacientes son de edad avanzada con mayor incidencia de segundos neoplasias.

#### **1.1.6.2. Gammagrafía ósea**

También está indicada como parte del estudio de extensión en pacientes de alto riesgo u otros pacientes de CaP con dolor óseo fijo de reciente aparición o aumento de la fosfatasa alcalina (NCCN 2016).

#### **1.1.6.3. PET-CT con radiotrazadores específicos para el CaP**

Existen varios radiotrazadores empleados en la evaluación del cáncer de próstata. Entre ellos de destacan el carbono<sup>11</sup> acetato y la carbono<sup>11</sup> colina. El más empleado por su relación especificidad/sensibilidad el más usado es la colina. Su uso predominante es en las recurrencias tras tratamientos locales (von Eyben F.E., Kairemo K. 2016, Fanti S. et al., 2016). Para la evaluación local de la recurrencia el PET CT colina se ha combinado con la RM (Hernández-Argüello M. et al., 2016). Han aparecido radiotrazadores de mayor especificad y sensibilidad como el Ga68-PSMA (antígeno de membrana próstata específico) (Morigi J.J. et al., 2015; Evangelista L. et al., 2016).

## **1.2. EVALUACIÓN LOCAL MEDIANTE IMAGEN DE ALTA CALIDAD: RESONANCIA MAGNÉTICA EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA**

### **1.2.1. Introducción**

El CaP es una enfermedad biológicamente heterogénea. La biopsia aleatoria

puede fallar en identificar la lesión representativa de la agresividad real (Costa D.N. et al., 2005).

La RM ha demostrado su gran efectividad en la detección y estudio de extensión de los tumores prostáticos (Wu L.M. et al., 2012, a y b) siendo la técnica más precisa para la evaluación local. Permite determinar con mayor precisión el estadio T debido a su alta resolución (Kurhanewicz et al., 2008; Turkbey et al., 2009; Barentsz et al., 2012).

Las guías urológicas recomendaban el empleo de la RMmp en los pacientes de alto riesgo localizado o en pacientes de alto riesgo localmente avanzados para estadificación local (nivel de evidencia: 2b; grado de consenso: A). No recomiendan la RMmp en bajo riesgo, excepto en pacientes seleccionados en los que se plantee la braquiterapia (Heidenreich A. et al., 2014).

La más reciente actualización de la guía europea de urología de la EAU (<http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2016.pdf>) recomienda realizar una RMmp antes de repetir una biopsia, siempre que exista elevada sospecha clínica pese a biopsias previas negativas. A esta recomendación le otorga un nivel de evidencia 1a y un grado de recomendación A. Recomendación que durante la repetición de las biopsias incluir la biopsia sistemática y dirigida a las lesiones identificadas mediante RMmp. A esta recomendación le asigna un nivel de evidencia 2a y un grado de recomendación B.

La práctica urológica consideraba indicada la RM en los pacientes que presentan elevación persistente de PSA con biopsias repetidas negativas (Futterer J.J., et al. 2007). Algunos autores no la recomiendan para la evaluación del CaP de bajo riesgo dada su baja sensibilidad para detectar enfermedad extraprostática focal (microscópica), considerando que aporta poco a la evaluación (Wang L. et al., 2004; D'Amico A.V. et al., 2000; Engelbrecht M.R. et al., 2001) y encarece el tratamiento (Lavery H.J. et al., 2011). Sin embargo se le reconoce cierta utilidad a la RMmp en la planificación del tratamiento radioterápico de pacientes de bajo riesgo seleccionados (por ejemplo candidatos a braquiterapia) (Albert J.M. et al., 2013).

La sensibilidad y especificidad de la estadificación local con RM varía considerablemente con la técnica y la población; con un rango que varía entre el 14% al 100% y el 67% al 100%, respectivamente.

### **1.2.2. Bases físicas de la RM**

Es una técnica no invasiva que utiliza el fenómeno de la resonancia magnética nuclear para obtener información sobre la estructura y composición de los tejidos y órganos del cuerpo. La RM obtiene imágenes empleando un potente campo magnético, que puede ir desde 0,25 hasta 3 Teslas para uso clínico, aunque existen equipos experimentales de 7 Teslas. La generación de imágenes requiere el uso combinado de pulsos de radiofrecuencia. De manera combinada organizan temporalmente el movimiento aleatorio de los protones del agua quienes durante el regreso a la posición inicial realizan emisiones captadas por detectores denominados antenas. Los campos magnéticos se emplean para alinear la magnetización nuclear de (usualmente) núcleos de hidrógeno del agua en el cuerpo. Los campos de radiofrecuencia se usan para alterar sistemáticamente el alineamiento de esa magnetización, causando que los núcleos de hidrógeno produzcan un campo magnético rotacional detectable por el escáner. Esa señal puede ser manipulada con campos magnéticos adicionales y así construir con más información imágenes del cuerpo. El análisis y la formación de imágenes diagnósticas se realiza a partir de estas señales de radiofrecuencia emitidas por los protones del agua mediante programas informáticos que emplean algoritmos matemáticos para transformar las señales recibidas en tonos de grises o de color ficticio. La complejidad de este análisis varía de acuerdo al tipo de información que se precisa obtener y de señal generada (Squire L.F. & Novelline R.A. 1997).

### **1.2.3. RM convencional: secuencias, sensibilidad y especificidad**

Las secuencias empleadas para la evaluación morfológica de la anatomía prostática son las T1 y T2. A la RM que sólo emplea secuencias anatómicas se le denomina en este estudio RM morfológico o convencional (RMc). La imagen de RM en la secuencia T2 muestra la zona periférica homogénea e hiperintensa mientras que la zona central es heterogénea e hipointensa. El cáncer de próstata se visualiza hipointenso. Por tanto, es fácil su detección en la zona periférica, aunque en ocasiones la prostatitis o la hiperplasia pueden dar imágenes similares. Sin embargo, si el tumor se localiza en la zona central sobre el fondo heterogéneo e hipointenso es más difícil su detección (Wu L.M. et al., 2012). La hipertrofia de la zona central, habitualmente

relacionada con la edad, provoca una compresión del tejido periférico dificultando su localización.

La RM morfológica, basada en secuencias potenciadas en T1 y T2 alcanza una precisión del 84% para la detección de enfermedad extrapróstática y de vesículas seminales en el CaP estadificado clínicamente como T2 (Heemsbergen W.D. et al., 2013). Muestra una mayor congruencia con la estadificación quirúrgica definitiva en relación al TR o al CT (Hricak H. et al., 1987; Mullerad M. et al., 2005) así como con herramientas de predicción como las tablas de Partin (Wang L. et al., 2006; Augustin H. et al., 2009) y con el nomograma de Kattan (Wang L. et al., 2007).

#### **1.2.4. RM multiparamétrica: definición, secuencias, sensibilidad y especificidad**

##### **1.2.4.1. RM multiparamétrica**

Se denomina RM multiparamétrica (RMmp) al estudio de RM de la glándula prostática mediante diferentes secuencias complementando las secuencias morfológicas T1 y T2 (SE T1 y T2) con las secuencias funcionales de difusión ("*diffusion-weighted imagin*", DWI) la cual además aporta un dato cuantitativo: el coeficiente de difusión aparente ("*apparent diffusion coeficiente*", ADC) y las secuencias de contraste dinámico, tras la administración de gadolinio ("*dynamic contrast-enhanced*", DCE) (Tan C.H. et al., 2012; Verma S. et al., 2012; Wu L.M. et al., 2012; Barrett T. et al., 2015).

##### **1.2.4.2. Secuencias de difusión**

Se fundamenta en detectar el movimiento de los protones del agua entre el espacio intersticial y las células. La mayor celularidad de los tejidos neoplásicos restringen más la difusión del agua que el tejido normal. Con programas y algoritmos específicos se generan mapas donde se representa la restricción de la difusión. Puede cuantificarse mediante el coeficiente de difusión aparente (ADC). Este coeficiente parece relacionarse con la agresividad tumoral (Giles S.L. et al., 2011).

#### **1.2.4.3. Secuencias de perfusión o contraste dinámico**

La dinámica de captación de eliminación del contraste en la próstata ofrece información sobre la vascularización tumoral y, de forma indirecta, la angiogénesis. Hay descritos tres patrones dependiendo de la curva de captación: Tipo I captación progresiva, tipo II en meseta y tipo III lavado rápido. Este último tipo es el que más se asocia a un proceso neoplásico (Engelbrecht M.R. et al., 2003). Los tumores en la próstata experimentan una rápida y temprana captación de contraste y un “lavado” precoz, es decir, una rápida eliminación del mismo. Como resultado de este comportamiento las secuencias de contraste dinámico son capaces de determinar con más precisión la extensión del tumor que las imágenes morfológicas (Pinto F. et al., 2012). La inclusión de esta secuencia funcional ha demostrado una mejoría global de la precisión de la estadificación en un 95% en una serie proveniente de una institución (Bloch B.N. et al., 2007).

Es aconsejable la valoración conjunta de las secuencias RM anatómicas con las funcionales (difusión y perfusión) para evitar errores de interpretación. Esta combinación es a lo que se denomina habitualmente RM multiparamétrica (RMmp).

#### **1.2.4.4. Espectroscopía**

La espectroscopia de RM se basa en suprimir o reducir el fondo de señal de los protones del agua permitiendo evidenciar la presencia y cuantificar la concentración la señal procedentes de otras moléculas orgánicas celulares. Algunos le han denominado biopsia virtual. En el caso de la próstata las células normales contienen una concentración mayor de citrato y menor de colina. En el tejido neoplásico se invierte esta relación. La espectroscopia se correlaciona bien con el grado Gleason de la lesión (Zakian K.L. et al., 2005). La utilidad de esta evaluación varía por regiones. En la zona periférica, a pesar de la elevada variabilidad del índice Colina/Citrato, se considera como significativo que este índice sea  $> 0,7$ . En la zona central, la espectroscopia no es útil dado su menor concentración normal de citrato (Mueller-Lisse U.G. et al., 2007).

Por el consumo relativamente elevado de tiempo, la aceptación del paciente (requiere mantener colocada una antena endorectal) no es frecuente el uso habitual de la espectroscopía en próstata. Para el funcionamiento de un servicio radiológico con

elevada carga asistencial esta determinación en próstata puede ser problemática.

### **1.2.5. Indicaciones de la RM en el CaP**

La imagen de resonancia magnética (iRM) se considera la modalidad más precisa de imagen para la determinación no invasiva de la extensión local del CaP (Pinto et al., 2012).

La RM es la técnica de elección para la correcta delimitación de la extensión tumoral. Recientemente el empleo de la RM para la evaluación local del CaP ha sido recomendada debido a su alta resolución (Turkbey B., Pinto P.A., Choyke P.L. 2009; Barentsz J.O. et al., 2012). Debe realizarse pasadas 6 semanas (ideal 8-10 semanas) desde la biopsia para artefactos en la imagen producidos por cambios hemorrágicos o inflamatorios posteriores a la biopsia (Bloch B.N. et al., 2007). Existen investigaciones abiertas sobre la conveniencia coste-beneficio de realizar la RM previamente a la biopsia, en pacientes seleccionados. Puede ser recomendable previo a la biopsia pacientes que presentan elevación persistente de PSA con biopsias repetidas negativas. (Futterer J.J. et al., 2007). En estos casos la RM puede identificar una región de mayor probabilidad o sospecha de enfermedad (lesión dominante prostática, LDP) donde concentrar el número de biopsias.

La RM y en particular la RMmp tiene limitaciones fundamentalmente relacionadas con la variabilidad interobservador y la heterogenicida en la definición de que puede interpretarse como hallazgo positivo y que es un hallazgo negativo. Para tratar de mejorar esta situación se establecieron criterios comunes para la evaluación e informe de las RM (criterios PIRADS). Sin embargo, la primera versión (Barentsz J.O. et al., 2012) no mejoró las diferencias interobservador. Una nueva versión (PIRADS v2) recientemente propuesta pretender mejorar estos aspectos, aunque sus resultados aún no han sido evaluados (Barentsz J.O. et al., 2015; Weinreb J.C. et al., 2015)

Una indicación de la RM en el CaP es la biopsia guiada por RM. Este tipo de uso puede llevarse a cabo tanto empleando la RM como guía de la zona de mayor interés en una biopsia ecoguiada transrectal de 12 cilindros o con mayor número de cilindros en casos de biopsias previas negativas (fusión “cognitiva”) o como guía directa empleando herramientas informáticas que permiten fusionar la imagen de RM con la imagen

ecográfica, dirigiendo con más exactitud la biopsia.

Algún autor no la recomienda para el CaP de bajo riesgo, considerando que aporta poco a la evaluación y encarece el tratamiento (Lavery et al., 2011). Las guías europeas de urología indican este punto de vista como recomendación aunque indican que se realice si puede cambiar la decisión de tratamiento (Heidenreich A. et al., 2014).

La empleo de la RM, especialmente de los desarrollos de secuencias funcionales introduce el concepto de lesión dominante prostática (LDP), que es la lesión identificada en RM con la categoría más elevada en la evaluación PIRADS. Si se señalan dos o más lesiones con esta característica será la de mayor tamaño o la que presente EEP. También se le llama lesión index (Barentsz J.O. et al., 2016; Weinreb J.C. et al., 2016). En nuestro trabajo, donde no se dispuso de la evaluación PIRADS en la mayoría de los pacientes, se tomó la descrita en RM como de mayor sospecha o con las mayores características de agresividad desde el punto de vista radiológico. Son regiones que desde el punto de vista de la RM tienen de mayor probabilidad de enfermedad o de presencia de enfermedad de más alto grado. Bajo este concepto subyace la idea que no todos los focos de enfermedad neoplásica prostática, por lo general multifocal, son igualmente peligrosos siendo las regiones definidas como LDP las que determina la evolución de la enfermedad y las que realmente marcan el peor pronóstico en un paciente afecto de CaP. Serían las zonas más indiferenciadas definidas en RM y confirmadas por biopsia. Esto conduce a conceptos terapéuticos de intensificación local del tratamiento o permite las aproximaciones focales, ambas cosas en el campo de investigación clínica activa.

### **1.3. RESONANCIA MAGNÉTICA Y RADIOTERAPIA**

#### **1.3.1. RM morfológica o convencional en la estadificación T**

Un pequeño número de estudios han demostrado que las RM morfológica del CaP localizado resulta en un significativo definición del estadio T lo cual tiene implicaciones en la definición del volumen blanco (Chang et al., 2014) y en una más precisa predicción de los resultados de tratamiento (Chang et al., 2014).

### 1.3.2. RM multiparamétrica en la estadificación T

La modalidad más recomendada actualmente para la evaluación del CaP localizado es la RM multiparamétrica (RMmp) que complementa las secuencias morfológicas T1 y T2 con secuencias funcionales de difusión y de contraste dinámico (Panje C. et al., 2015). En el apartado “Pacientes, Material y Método” se explica el tipo de información que aporta cada una de estas secuencias. La RMmp incrementa la sensibilidad y especificidad respecto a la RM morfológica (Tan C.H. et al., 2012; Wu L.M. et al., 2012; Verma S. et al., 2012) evita en muchos casos el uso de bobina endorrectal, más incómoda y cara, o la espectroscopia, más compleja técnicamente (Futterer J.J. et al., 2007).

La RMmp muestra mayor concordancia con los resultados anatomopatológicos en piezas de prostatectomía que el tacto rectal, la ecografía transrectal y el CT (Hricak H. et al., 1987; Mullerad M. et al., 2005). También correlaciona bien con los resultados de herramientas de predicción como las tablas de Partin (Augustin H. et al., 2009; Wang L. et al., 2006) o el nomograma de Kattan (Wang L. et al., 2007). La RMmp mejora significativamente la capacidad de detección de tumores prostáticos, en comparación a cuando se emplean secuencias morfológicas o funcionales de manera aislada (Tan C.H. et al., 2015).

La RMmp permite detectar características patológicas adversas tales como extensión extraprostática (EEP) y afectación de las VVSS (Yu K.K. et al., 1997; Sala E. et al., 2006; Bloch B.N. et al., 2007; Ren J. et al., 2009).

La capacidad de la RM para la determinación del estadio T3 es especialmente significativa para la evaluación del CaP dado que por sí misma incluye al paciente en el grupo de alto riesgo. Por esta razón es de especial interés para esta investigación.

La RM de 1,5 T tiene buena especificidad pero baja sensibilidad para la determinación de los estadios T. Datos provenientes de un metanálisis indican que para la detección de la extensión extraprostática (EEP, T3a) la sensibilidad es de 0,57 (95%; IC: 0.49-0.64) y la especificada fue de 0,91 (95%; IC: 0.88-0.93). Para la invasión de vesículas seminales (IVS, T3b) la sensibilidad y la especificad fueron respectivamente de 0.58 (95%; IC: 0.47-0.68) and 0.96 (95%; IC: 0.95-0.97). Globalmente (T3a+T3b) los resultados fueron para la sensibilidad de 0.61 (95%; IC: 0.54-0.67) y para la especificidad



de 0.88 (95%; IC: 0.85-0.91). La baja sensibilidad de la RM para EEP se atribuye a que no puede detectar afectación EEP microscópica. Parece estar en relación con el radio de la extensión extraprostática. La tasa de detección de EEP se incrementa del 14 al 100% cuando el radio de extensión de la afectación se incrementa de < 1mm a > 3mm (Jager G.J., et al. 1996). Este es un dato basado solamente en secuencias morfológicas y relativamente antiguo, pero valor para el análisis posterior del rmT3 focal. Otro estudio, más reciente encuentra que la sensibilidad, especificidad y precisión de la RMmp con antena endorectal para detectar el estadio pT3 son del 40, 95 y 70% respectivamente para la EEP focal (microscópica) y del 62, 95 y 88% respectivamente para la EEP extensa. Este estudio encuentra que se relacionan con mayor capacidad para detectar enfermedad EEP (rmT3) la presencia de 3 o más cilindros positivos en la biopsia sextante, un TR sospechoso de afectación y un PSA > 10 ng/ml. En el caso de los pacientes con al menos 3 cilindros afectados la sensibilidad fue del 50% para detectar enfermedad pT3 focal y del 69% para detectar afectación EEP extensa. La especificidad global fue del 95% (Cornud F., et al. 2002).

Existen datos que sugieren que la RMmp produce un aumento del estadio del CaP determinado clínicamente (Panje et al., 2015).

La aplicación de la RM, en especial de la RMmp debe aclarar o precisar esencialmente el estadio T, contribuir a evaluar el estadio N y de esta forma establecer mejor en que entorno o grupo de riesgo se encuentra un paciente específico y por tanto cual es el tratamiento más indicado.

### **1.3.3. Definición del estadio T, RM y radioterapia en el CaP**

El estadio T del CaP tiene un papel importante en la decisión y planificación de la radioterapia (RT), en la necesidad de asociación de hormonoterapia y en el pronóstico. Los estadios hasta el T2 son enfermedad órgano confinada a la próstata. Si el resto de las características principales que definen el riesgo (PSA y Gleason) indican que se trata de un bajo riesgo el tratamiento (volumen blanco clínico, CTV) debe incluir solamente la próstata. Pueden beneficiarse (si no existen contraindicaciones clínicas o preferencias contrarias del paciente) de la braquiterapia. Un paciente afecto de un tumor T3 o mayor el CTV deberá incluir la próstata, la enfermedad extracapsular y las vesículas seminales.

El estadio T no sólo influye en el volumen de tratamiento sino también en la técnicas de radioterapia y en la dosis. En estas circunstancias la braquiterapia exclusiva no es aplicable y su empleo requiere la combinación con radioterapia externa. La combinación de radioterapia externa y braquiterapia tiene una elevada relación eficacia y seguridad. Ha demostrado excelentes resultados terapéuticos (Kalbasi A. et al., 2015).

Considerando que hay formas muy precisas y limitadas de radioterapia y que existen situaciones clínicas de muy alto riesgo relacionadas, por ejemplo, con comorbilidad o irradiación prostática previas, se entiende la necesidad de identificar con la precisión que aporta la RM la lesión local o blanco radioterápico puede incrementar la eficacia del tratamiento radioterápico sin incrementar los efectos adversos. Puede evitar al paciente sobretratamientos o infratratamientos que pueden provenir de la incertidumbre en la ubicación del volumen blanco tumoral.

El estadio T influye en el pronóstico. Un paciente con enfermedad T3 o superior tiene seis veces más probabilidad de recurrencia bioquímica tras prostatectomía radical en comparación con un paciente afecto de un T2 o menor (Eggner et al., 2007).

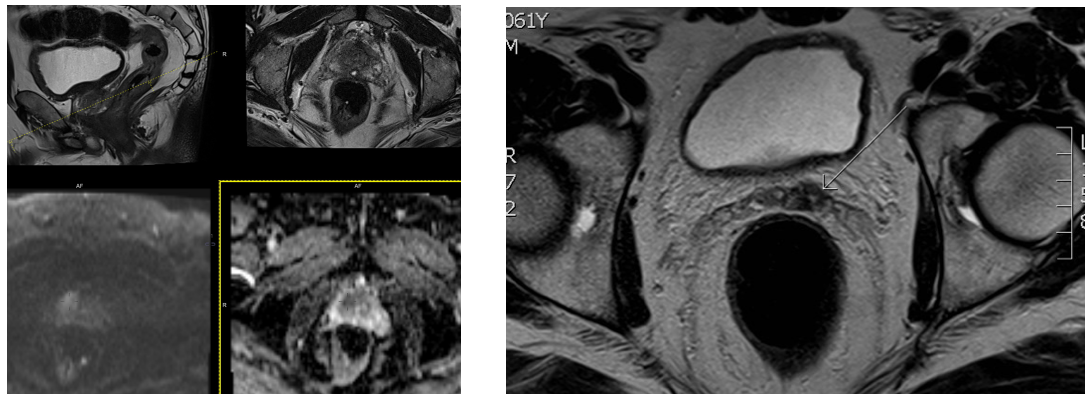


Figura 4. Estadificación T4a (izquierda) y T4b (derecha) por RMmp

Sin embargo, el impacto de la RM de la próstata en la RT radical para el CaP ha sido menos investigado por lo que se disponen de menos datos provenientes de resultado de investigación o de su aplicación clínica (Panje et al., 2015). Tal como se comentó antes algún autor urológico cuestiona su utilidad en pacientes de bajo riesgo, por razones esencialmente de coste-beneficio (Lavery et al., 2011). Sin embargo, las características del tratamiento radioterápico en cuanto a individualización de volumen a tratar y tratamiento asociado así como por la elevada precisión de algunas técnicas

particulares (braquiterapia y SBRT) y la tendencia, en investigación, a individualizar dosis regionales según características biológicas (“contorneo por dosis”) apuntan a que la imagen de RM potencialmente puede resultar decisiva en la decisión y planificación de la radioterapia, así como durante la propia administración de este tratamiento.

#### **1.3.4. Criterios PIRADS (v2)**

Son criterios comunes para la RMmp. Estos tienen como objetivo promover la estandarización global y disminuir la variación en la adquisición, interpretación y reporte de la RMmp. Establece un mínimo aceptable de parámetros para la RMmp, simplifica y estandariza la terminología y el contenido de los informes. Establece unas categorías que resumen el grado de sospecha de riesgo de afectación por CaP significativo. Esto puede apoyar en la selección de pacientes para biopsias y para su tratamiento. Facilita el manejo de los resultados a los fines de investigación (Weinreb J.C. et al., 2016).

El surgimiento y evolución de los criterios PIRADS está relacionado al hecho de que la evolución de la RM incrementó su importancia para la evaluación y tratamiento del CaP. Aproximadamente a finales del 2007 se identifican por expertos varios impedimentos críticos que dificultaban la amplia aceptación y empleo de la RM. Entre éstos se detecta la excesiva variación en la realización, interpretación y reporte de los estudios de RM. Se recomendó un mayor nivel de estandarización y consistencia para facilitar la evaluación e implementación clínica. Como resultado de esta recomendación la Sociedad Europea de Radiología Urogenital (ESUR) propone unas guías clínicas, incluyendo un sistema de puntuación para la RM de próstata conocido como PI-RADS versión 1 (PI-RADS v1). Su empleo reveló varias limitaciones, relacionadas en parte con el progreso en este campo. En un esfuerzo por estandarizar estos criterios PI-RADS para hacerlos globalmente aceptables, el Colegio Americano de Radiología (ACR), la ESUR la y la Fundación AdMe Tech, revisaron y mejoraron los criterios PI-RADS v1. Este esfuerzo condujo al desarrollo de los criterios PIRADS v2 (Barentsz J.O. et al., 2016; Weinreb J.C. et al., 2016).

La evaluación PIRADS v2 emplea una escala de 5 puntos basados en la probabilidad de que la combinación de hallazgos de la RMmp en sus secuencias T2, Difusión y Contraste dinámico se correlacionen con la presencia de CaP clínicamente

significativo en cada una de las lesiones identificables en la próstata:

- PIRADS 1: Muy bajo (presencia de CaP altamente improbable al momento de la evaluación).
- PIRADS 2: Bajo (presencia de CaP improbable al momento de la evaluación).
- PIRADS 3: Intermedio (presencia de CaP clínicamente significativo equívoca).
- PIRADS 4: Alto (probable la presencia de CaP clínicamente significativo).
- PIRADS 5: Muy alto (probabilidad muy elevada de presencia de CaP altamente significativo).

Este documento propone un esquema para la representación gráfica de la ubicación de las lesiones observadas y estudiadas que es el siguiente (Figura 5):

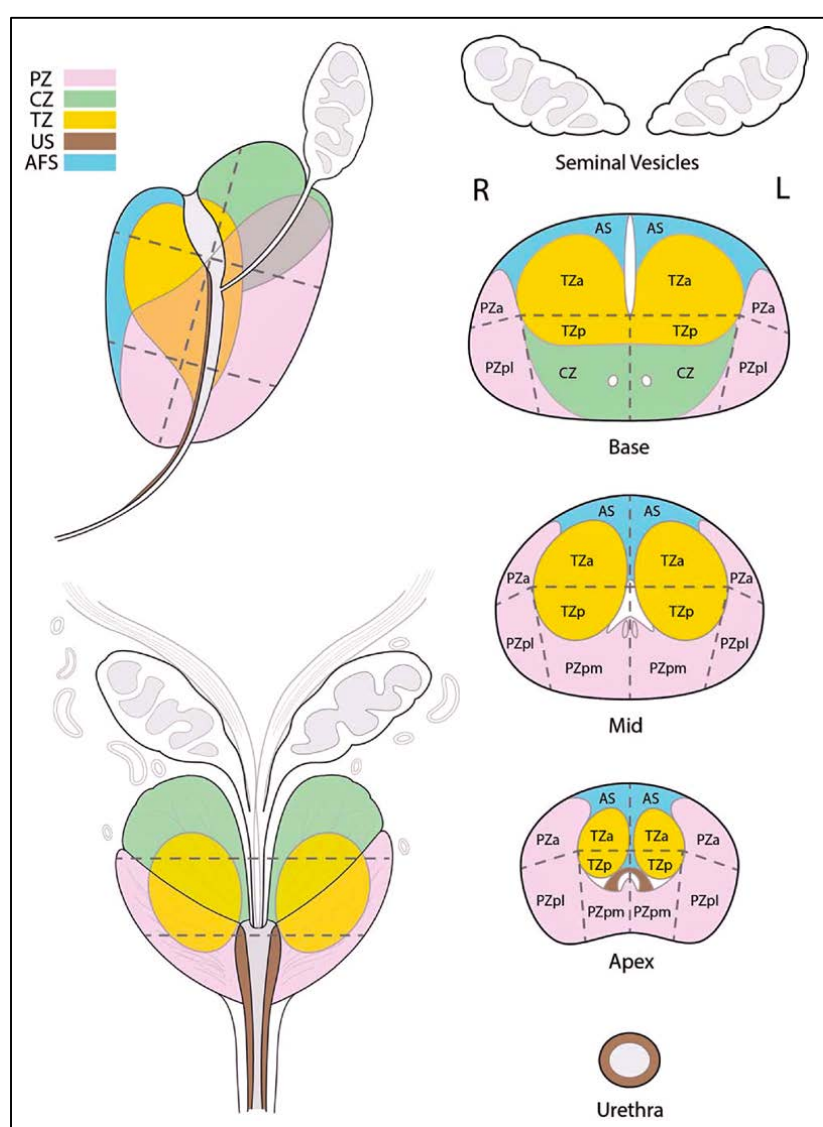


Figura 5. División esquemática de la próstata para la representación espacial de las lesiones identificadas en la RMmp, asociadas al valor PI-RADS v2 determinado

El criterio PIRADS v2 y el empleo del mapa PIRADS v2 se introdujo paulatinamente en los últimos pacientes analizados con RMmp. La mitad de los pacientes incluidos en el estudio fueron estudiados mediante RM morfológica (RMc), sin evaluación PIRADS. Por estas razones no se consideró el análisis basado en los criterios PIRADS. En el último apartado recogido en “Resultados” se muestran casos estudiados mediante RMmp e informados con los criterios PI-RADS v2 en algunos de ellos.

### 1.3.5. Estadificación N

La presencia de ganglios afectos por CaP en la región pélvica (cadenas ilíacas, obturatrices e hipogástricas) se considera enfermedad N1. Su presencia puede afectar la supervivencia libre de enfermedad. Mientras que la supervivencia en los N0 es del 85% a 5 años, en los pacientes N1 desciende al 50% (De Jong I.J. et al., 2003). La afectación del resto de territorios ganglionares infra o supradiafragmáticos es considerada como M1a.

La presencia de infiltración ganglionar pélvica se relaciona de forma directa con el estadio T, el nivel de PSA y el grado de Gleason. Su detección influye en la decisión terapéutica.

Para la evaluación del riesgo de afectación ganglionar se emplean herramientas predictivas, entre las que las más aceptadas son la fórmula de Roach  $[2/3 \text{ PSA} + (\text{Gleason}-6) \times 10]$  (Roach M, 1993) y las Tablas de Partin (Partin A.W. et al., 2001) para establecer la probabilidad de afectación ganglionar. De esta forma se puede seleccionar a los pacientes candidatos a linfadenectomía o a irradiación pélvica (actualmente más controversial). Estas herramientas de predicción también pueden estimar probabilidad de afectación extraprostática (porcentaje de riesgo de afectación EEP =  $3/2 \text{ PSA} + (\text{puntaje Gleason}-3) \times 1$  y de vesículas seminales (porcentaje de riesgo de afectación de VVSS =  $\text{PSA} + (\text{puntaje de Gleason} -6) \times 10$ ).

Los pacientes incluidos en esta investigación fueron todos N0 o dudosos N1 (no confirmados), por lo que se estadificaron finalmente como N0.

### **1.3.6. Aplicación clínica de la RM en los pacientes estudiados en esta investigación**

El resultado de la RM aplicada se consideró como el valor de enfermedad T más fiables, a los efectos de la inclusión en grupo de riesgo y de las decisiones de radioterapia.

## **1.4. LA RADIOTERAPIA COMO OPCIÓN TERAPÉUTICA DE INTENCIÓN RADICAL**

### **1.4.1. Opciones terapéuticas en el cáncer de próstata localizado y factores que influyen en la decisión de tratamiento**

El cáncer de próstata muestra una amplia variabilidad biológica que implica diferentes cursos clínicos, desde los tumores de bajo grado, restringidos a la próstata e indolentes, a los tumores agresivos, con aparición frecuente de metástasis y elevadas tasas de mortalidad (Zelevsky et al., 2011). La decisión terapéutica está condicionada por los diferentes factores pronóstico: edad y comorbilidades, calidad y expectativa de vida, PSA, Gleason, grupo de riesgo, estadificación TNM y finalmente por las preferencias del paciente, informado sobre las opciones terapéuticas y las ventajas y riesgos que cada una tiene.

Las opciones de tratamiento en los pacientes con cáncer de próstata localizado descritas en la guía de la European Association of Urology (EAU) del cáncer de próstata son: vigilancia activa; tratamientos con intención curativa: prostatectomía o radioterapia externa y/o braquiterapia. En los pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado, de riesgo intermedio o alto se asocia la hormonoterapia, neoadyuvante o neoadyuvante/adyuvante, como tratamiento asociado generalmente a las diferentes formas de radioterapia (Heidenreich A. et al., 2014).

Mención particular merece la vigilancia activa. Se suele proponer en paciente con enfermedad de bajo riesgo o muy bajo riesgo, en pacientes de edad avanzada (esperanza de vida < 10 años) puesto que el cáncer de próstata puede evolucionar lentamente se puede proponer la vigilancia del tumor, lo que permite evitar los efectos secundarios de las diferentes opciones terapéuticas.

La vigilancia activa se realiza mediante diferentes aproximaciones que varían de acuerdo a la guía clínica que se consulte o a la institución. En general implica control del PSA y tacto rectal periódicos (trimestralmente o semestralmente) y biopsia prostática periódica (anual habitualmente). Esta opción comienza a ser considerada como oferta obligada a todo paciente de muy bajo riesgo entre las diferentes opciones que puede elegir (NCCNv1.2016). La RMmp puede tener un papel en la toma de decisión y seguimiento de estos pacientes como un elemento objetivo a tener en cuenta por el médico y el paciente en la toma de decisión.

El CaP en la mayoría de los casos de enfermedad de reciente diagnóstico es una enfermedad dependiente o influenciada por los niveles de testosterona. De acuerdo al grupo de riesgo en combinación con la radioterapia puede introducirse tratamiento de deprivación androgénica. La duración de este tratamiento y su secuencia en relación a la radioterapia también está ajustada al riesgo. Estas combinaciones se sustentan sobre evidencia de máximo nivel (ensayos clínicos fase III, aleatorizados, controlados y multicéntricos).

#### **1.4.2. Papel de la Radioterapia en el tratamiento del cáncer de próstata y diferentes técnicas para administrar la radioterapia**

La radioterapia es una opción terapéutica efectiva para el cáncer de próstata localizado, como tratamiento único o combinado con la deprivación androgénica (DA). Obtiene excelentes resultados en control locorregional y bioquímico (Dearnaley D.P. et al., 2014; Al-Mamgani A. et al., 2010; Welz S. et al., 2008).

Los datos provenientes de ensayos fase III indican que el aumento de la dosis local (escalada de dosis) en combinación con la DA mejora los resultados oncológicos en pacientes que presentan factores de riesgo adversos (estadio T avanzado, elevado PSA o enfermedad de alto grado (Nguyen Q.N. et al., 2013; Zietman A.L. et al., 2010; Bolla M. et al., 2010).

Datos recientes indican que esta escalada de dosis contribuye a la mejoría de la supervivencia global en pacientes de riesgo intermedio o alto de diseminación metastásica (Kalbasi A., et al., 2015).

### **1.4.3. Conceptos generales de radioterapia en CaP: volúmenes, márgenes, principios de elección de técnicas y tratamiento asociado**

Llamamos volumen de tratamiento al área que se define para recibir determinadas dosis de radiación. Generalmente es un concepto que incluye áreas con evidencia de enfermedad (recibirían dosis más altas) y áreas de riesgo elevado de enfermedad microscópica (recibirían dosis menores pero consideradas efectivas para enfermedad microscópica). Para expresar conceptos asociados a volumen en oncología radioterápica se emplea el concepto de volumen clínico de tratamiento (CTV).

Los volúmenes de tratamiento radioterápico (es decir, irradiación de vesículas seminales y/o ganglios pélvicos), se establecen de acuerdo a los factores de riesgo (Boehmer D. et al., 2006). Las dosis a zonas extraprostáticas están relacionadas con la mayor o menor evidencia de estar afectadas por la enfermedad tumoral, sobre la base de datos radiobiológicos.

Las técnicas de administración de la radioterapia para el CaP deben ser de la mayor precisión, dada la estrecha proximidad a la próstata del recto, la vejiga y el sistema erector masculino, la movilidad de la próstata y la necesidad de emplear dosis totales y por fracción elevadas dadas las características radiobiológicas del CaP. Esta elevada precisión se consigue, para la radioterapia externa, mediante la radioterapia de intensidad modulada guiada por imagen (IGRT/IMRT). El incremento en la precisión requiere de una mejor definición del volumen blanco a tratar. La disponibilidad de imagen funcional de alta calidad y de medios de administración de radioterapia de elevada precisión ha conducido nuevos objetivos y posibilidades como el contorno por dosis que individualiza el tratamiento considerando la heterogeneidad biológica de la enfermedad intraprostática. Estas ideas son objeto de investigación activa (Pinto F. et al., 2012).

Para la planificación de otras modalidades de radioterapia externa aún de mayor precisión como la radioterapia estereotáxica corporal (SBRT, siglas inglesas) se considera muy recomendable la integración a imagen anatómica y biológica de alta calidad (Heidenreich A. et al., 2014; Musunuru H.B. et al., 2015; Thompson J. et al., 2013).

La imagen es esencial en la evaluación, toma de decisión y planificación de la radioterapia.



Las áreas y dosis incluidas en estos CTV así como la necesidad de hormonoterapia y las características de la misma no dependen únicamente del estadio T. Otros factores contribuyen a establecer el riesgo y por tanto a decidir los diferentes aspectos del tratamiento.

#### **1.4.4. Relación del tratamiento con el estadio T, los grupos de riesgo y el tratamiento radioterápico**

El estadio T influye directamente en la técnicas de radioterapia, en la dosis, márgenes y en el volumen de tratamiento. Su determinación precisa es un objetivo fundamental previo a toda decisión terapéutica, especialmente en radioterapia.

#### **1.4.5. Evolución de conceptos**

Los resultados del análisis anatomopatológico de piezas de prostatectomía, así como los datos provenientes de la RM funcional y de su correlación con la AP son coincidentes en que, a diferencia de la creencia clásica en la multifocalidad del cáncer de próstata, en una parte de los pacientes pueden identificarse regiones claramente diferentes en cuanto a volumen y agresividad de la afectación tumoral. A estas regiones se les denomina lesiones dominantes prostáticas (LDP) o lesiones index (LI). Su identificación es importante en cuanto al diagnóstico, pues las biopsias que provienen de esas lesiones dominantes se consideran representativas del componente de la enfermedad prostática que va a determinar la evolución natural y respuesta al tratamiento. Estos conceptos de lesiones dominantes o index están influyendo en la evolución de los conceptos terapéuticos y decisiones de tratamiento.

En el contexto de una enfermedad biológica y clínicamente heterogénea la RMmp puede contribuir a precisar la situación clínica y el pronóstico.

### **1.5. PROBLEMAS DIAGNÓSTICOS TERAPÉUTICOS**

#### **1.5.1. Sobrediagnóstico y sobretratamiento: eventos adversos**

En los pacientes de bajo riesgo una opción importante a discutir con el paciente es el de no hacer tratamiento y vigilar la evolución de la enfermedad. De esta forma se

evitan las potenciales toxicidades de la cirugía o de la radioterapia en un paciente en el que quizá la enfermedad no progrese o lo haga a una velocidad que no afecte su expectativa vital ni calidad de vida. Esta actuación no compromete la expectativa vital del paciente (Heidenreich et al., 2014).

### **1.5.2. Subdiagnóstico y tratamiento subóptimo: recaídas**

Sin embargo, alrededor de un 30% de estos pacientes considerados indolentes progresarán hacia formas más agresivas de la enfermedad. Se necesitan datos objetivos para fundamentar mejor la toma de decisión terapéutica. La RMmp puede ayudar a diferenciar, entre los pacientes de bajo riesgo candidatos a vigilancia activa, a aquellos pacientes verdaderamente indolentes, en los que no se identifica una lesión index de alta agresividad, de aquellos que tienen lesiones index agresivas que sugieren una mayor probabilidad de progresión clínica.

### **1.5.3. Posible solución del problema: imagen y tratamiento**

La biopsia dirigida por RMmp permite reclasificar hasta un 10% de los pacientes inicialmente elegidos para vigilancia activa. Se considera que la incorporación de la biopsia dirigida por RMmp puede reducir el riesgo de reclasificación a estadios más altos durante el seguimiento de pacientes en vigilancia activa (Ouzzane et al., 2015). En aquellos pacientes que eligen vigilancia el seguimiento mediante RM puede contribuir a detectar cambios biológicos precoces que indican progresión en su enfermedad, o confirmar la permanencia en una situación indolente.

### **1.5.4. Imagen de RM y RMmp como imagen de alta calidad para próstata**

Actualmente se plantea que la RMmp puede ser un refinamiento en esta estrategia de vigilancia, asociada a las biopsias dirigidas a regiones relevantes por imagen o guiadas por fusión de la imagen ecográfica y de RMm (Tay et al., 2015; Klotz et al., 2015).

La interpretación de la RMmp requiere de entrenamiento y conocimientos de los datos de la enfermedad oncológica prostática, para facilitar la resolución de los dilemas diagnósticos. Esto permite que la RMmp sea útil para evitar el sobrediagnóstico y el

sobretratamiento (Rosenkrantz A.B. & Taneja S.S., 2015, a).

Hay que considerar que existen localizaciones “ocultas” tanto en la zona periférica como central que tienen manifestaciones inusuales en las imágenes de RM multiparamétrica, y que pueden conducir a falsos negativos (Rosenkrantz A.B. et al., 2015, b).

#### **1.5.5. Problemas y preguntas en relación a la aplicación de la RM en el cáncer de próstata**

El objetivo principal de esta investigación es determinar la influencia de los datos provenientes de los estudios de RM en pacientes con CaP sobre el estadiaje local, determinación del grupo de riesgo y de la decisión de tratamiento radioterápico.

Existe un número limitado de estudios clínicos que investiguen si la evaluación local del estadio T mediante RMc o RMmp modifica la decisión de tratamiento radioterápico (Mullerad et al., 2004; Chang et al., 2014).

Adicionalmente se compararán también la RM basada únicamente en secuencias anatómicas (T1 y T2, RM convencional: RMc) con las que adicionan secuencias funcionales (difusión y contraste dinámico, RM multiparamétrica: RMmp) en el sentido de su aporte relativo al estadiaje local, determinación del grupo de riesgo y de y decisión radioterápica.

Una limitación potencial es que los resultados obtenidos mediante RM no están corroborados mediante la pieza de prostatectomía. Sólo se puede correlacionar con el resultado de la biopsia. Sin embargo, son estas las condiciones reales en la que se empleará habitualmente la RM y los resultados pueden aportar, con las limitaciones mencionadas, datos sobre que grupos o que factores de riesgo hacen más probable una migración de estadio al estudiarse mediante RM. No es objetivo de esta investigación dicha correlación si no el aporte en términos de cambio de estadio, grupo de riesgo y decisión de radioterapia.

La evidencia disponible considera superior para el estudio local del CaP a la RMmp. Por razones de disponibilidad de tecnología los pacientes incluidos en los primeros años la RMmp no estaba disponible de manera que una parte son sólo RMc. Los casos de RMmp son posteriores y corresponden en su mayoría a la necesaria etapa de curva de

aprendizaje. Aprovechamos esta peculiaridad para comparar la RMc con la RMmp. Se tendrá en cuenta que los datos RMmp aquí presentados tienen potencialmente esa debilidad.

Conocer la contribución que ha producido la RM en la toma de decisión de radioteapia de los pacientes de CaP puede proporcionar información sobre que pacientes se benefician más de la RM. Esto permitiría racionalizar el uso de este recurso diagnóstico.

Su influencia potencial sobre la decisión y aplicación de radioterapia y la observada en este estudio está tanto en la localización más precisa de la enfermedad en próstata como en definir pacientes en los que se evitó un tratamiento subóptimo (derivado de una falla de la estadificación local) o por el contrario, excesivo. En un caso se contribuye a mejorar la probabilidad de curación (eficacia) fundamentalmente y en el segundo se tiende a reducir los efectos adversos (seguridad).

Cuantificar, describir y analizar los resultados que hemos obtenido hasta la fecha es de interés dado el carácter activo de la investigación en esta área y la necesidad de fundamentar estrategias de desarrollo e investigación.

## 2. HIPÓTESIS

La RM contribuye significativamente en la estadificación local y en la toma de decisiones terapéuticas radioterápicas en los pacientes con cáncer de próstata de todos los grupos de riesgo.

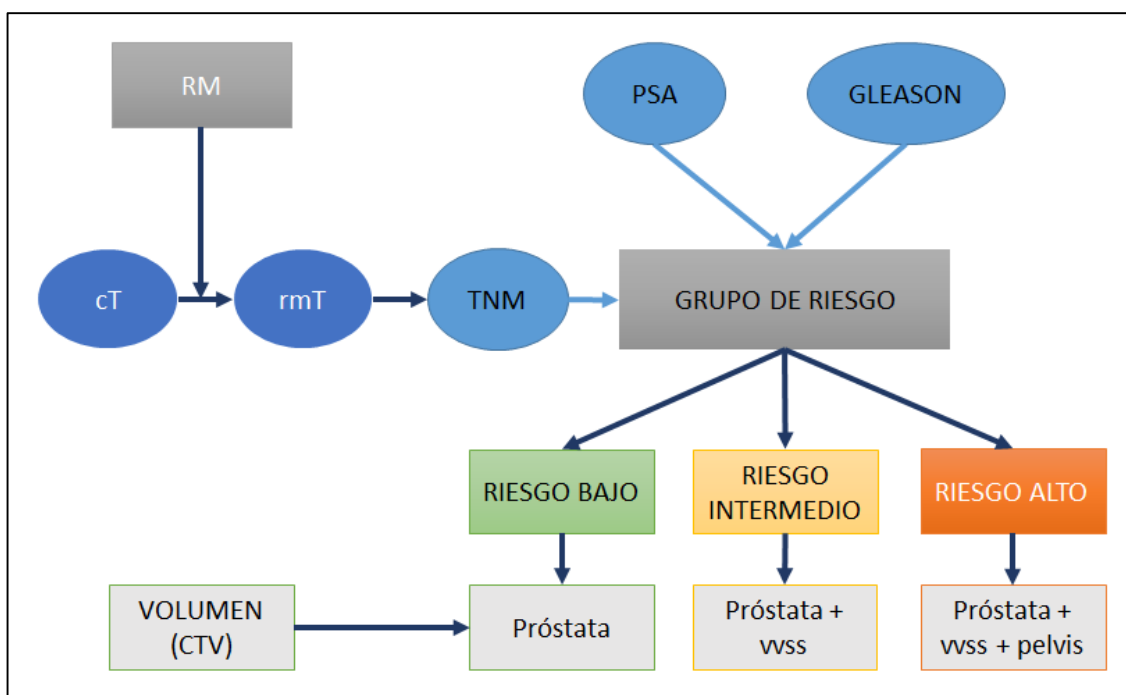


Diagrama 1. La RM al influir en la estadificación local (T) puede modificar grupos de riesgo, decisión de tratamiento y elección de técnicas

### **3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

Registrar y analizar retrospectivamente en pacientes afectados de CaP candidatos a radioterapia la contribución práctica a la estadificación, estratificación del riesgo y toma de decisión de tratamiento radioterápico de intención radical de la RM empleada en la actividad clínica habitual.

#### **3.1. OBJETIVOS PRIMARIOS**

- 1- En pacientes con cáncer de próstata (CaP) determinar el porcentaje de cambio de estadio clínico tumoral tras realización de RM, y analizarlo en los diferentes tipos de RM (RMc o RMmp).
- 2- Determinar porcentaje de cambio de grupo de riesgo tras la realización de RM y la contribución de cada tipo de RM (RMc o RMmp).
- 3- Cuantificar el cambio de decisión inicial de tratamiento radioterápico (técnica de radioterapia, volúmenes de tratamiento y requerimiento de tratamiento de deprivación androgénica), derivado del estudio de RM y sus dos tipos (RMc o RMmp).
- 4- Determinar la definición mediante RM (RMc y RMmp) de las áreas prostáticas clínicamente significativas (detección de LDP).

#### **3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- 1- Contribución de la RMmp y de la RMc a la decisión y planificación del tratamiento radioterápico de rescate: análisis por casos.
- 2- Mostrar resultados de pacientes de RMmp en fase avanzada de la curva de aprendizaje que ilustran la evolución de la técnica y de la información que aporta.
- 3- Identificar si alguno de los siguientes parámetros se relacionan con la probabilidad de variación de estadio T y de grupo de riesgo tras el estudio de RM: grupo de riesgo clínico inicial, Gleason total, Gleason primario, PSA, PNI, PIN,

carga tumoral, número de cilindros obtenidos, porcentaje de afectación del cilindro más afecto, fórmula de Roach y nomograma de Partin.

## **4. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS**

### **4.1. PACIENTES**

Revisamos 121 pacientes consecutivos diagnosticados histológicamente de cáncer de próstata mediante biopsia transrectal ecoguiada a los que se les realizó RM para evaluación local de la próstata.

### **4.2. PERIODO DE ESTUDIO Y CARACTERÍSTICAS**

Se analizaron retrospectivamente y de manera sistemática (no aleatorizada) un total 121 pacientes enviados a radioterapia a los que se les realizó resonancia magnética entre octubre 2009 y diciembre de 2015. Estos pacientes se clasificaron según fueran RM convencional (secuencias morfológicas solamente, RMc, n= 58), o RM multiparamétrica (secuencias morfológicas combinadas con las secuencias funcionales de difusión y contraste dinámico, RMmp, n= 63). La RMmp en el HULP se comenzó a introducir gradualmente a partir de 2013.

La evaluación pretratamiento incluyó historia clínica, exploración física incluyendo tacto rectal (TR), biopsia prostática ecoguiada con análisis histológico, analítica con hemograma, bioquímica y antígeno prostático específico (PSA) pretratamiento (al menos tres meses previo a la primera consulta).

Todos los pacientes tuvieron ecografía transrectal y CT abdominopélvico. Los pacientes de riesgo intermedio o alto, así como aquellos con fosfatasa alcalina elevada o dolor óseo fijo, fueron también evaluados mediante gammagrafía ósea.

La Tabla 3 muestra la distribución de las características clínicas de los pacientes.

Posteriormente a la evaluación clínica inicial se estableció la estadificación y el grupo de riesgo así como el plan de tratamiento.

Los grupos de riesgo se establecieron de acuerdo a las guías clínicas para cáncer de próstata de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), empleando la versión 2 de 2016 (fecha correspondiente a la fecha en que se analizaron los datos). Se describen detalladamente más adelante.



Posteriormente a esta estadificación y clasificación clínica se les realizó a los pacientes la evaluación locoregional mediante RM. Un vez obtenido el informe de RM se reestadificó, se asignó grupo de riesgo en los casos de variación (aumento o disminución) del estadio T y se revisó y modificó la decisión de tratamiento radioterápico y de la hormonoterapia asociada. El tratamiento fue individualizado de acuerdo a la información de situación local y grupo de riesgo (ver más adelante en estratificación del riesgo).

### **4.3. SELECCIÓN DE PACIENTES**

Se analizan todos los pacientes con CaP localizado, candidatos a radioterapia radical a los que se les realizó estudio pretratamiento de RM. La serie incluye cuatro casos de recidiva tras radioterapia, rescatados mediante braquiterapia LDR.

#### **4.3.1. Criterios de inclusión**

Se incluyeron pacientes con las siguientes características, determinadas previamente a la RM:

- 1- Mayores de 18 años, afectos de CaP al momento de la primera consulta, remitidos para valoración de tratamiento radioterapia.
- 2- Confirmación histológica de CaP mediante biopsia ecodirigida evaluada de acuerdo al puntaje de Gleason (Epstein, et al. 2005).
- 3- Historia clínica completa con exploración física.
- 4- PSA sérico.
- 5- CT de abdomen y pelvis y gammagrafía ósea, si procede por grupo de riesgo o situación clínica.
- 6- La estadificación previa a la RM se determinó mediante los criterios de estadificación de la Unión Internacional contra el Cáncer, de 2010, 7ma edición (Sobin et al., 2011).
- 7- Haber sido evaluados mediante RM (morfológica y/o multiparamétrica).
- 8- Haber firmado el consentimiento de empleo de su información con fines de investigación o docencia.

- 9- Ser candidatos a radioterapia de intención radical o a vigilancia activa.

#### 4.3.2. Criterios de exclusión

- 1- Pacientes en que no se identificaron de manera fidedigna (informes originales) los datos anatomopatológicos de diagnóstico.
- 2- RM informadas como inadecuadas o artefactadas, siendo no útiles.
- 3- Pacientes a los que se solicitó la prueba de RM pero finalmente no se realizó por contraindicación o rechazó del paciente.
- 4- Pacientes sin RM.

El grupo de riesgo bajo, intermedio o alto se estableció sobre la base del PSA pretratamiento (menor de tres meses), el puntaje histopatológico de Gleason y la estadificación clínica de acuerdo a las guías para cáncer de próstata de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN, v1.2016). En esta investigación, y dado ser de uso frecuente y además ser los criterios empleados mayoritariamente sobre los pacientes que han sido investigados, se empleará la clasificación que aparece en el algoritmo de decisión de la NCCN (v1.2016, vigente al momento de analizar los datos) ([http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf)). A los fines prácticos de agrupar pacientes se empleó simplificada en los tres grupos de riesgo fundamentales: bajo, intermedio o alto. No obstante en las tomas de decisión registradas para cada paciente los oncólogos radioterápicos responsable consideraron los aspectos límites que acercan el grupo de riesgo de un paciente dado al grupo precedente o superior.

El significado de grupo de riesgo en el contexto del CaP se refiere a la probabilidad de diseminación local o a distancia de la enfermedad y a la probabilidad de curarse con los tratamientos oncológicos. D'Amico los propuso inicialmente a partir de la combinación lógica (más que empírica) de estadio TNM, el valor del PSA y el Gleason (D'Amico et al., 1999; Zelefsky et al., 2011).

Posteriormente se reestadificó, sobre la base de los mismos criterios, con la modificación del T obtenida a partir de la RM (rmT).

De todos los pacientes se registraron variables demográficas, datos del estudio histopatológico de las biopsias ecoguiadas, incluyendo la puntuación de Gleason y detallando, si estaban descritos: el número de cilindros totales, el porcentaje de cilindros afectados y del cilindro de máxima afección, localización de la zona de máxima afectación en la AP (“patológicamente dominante”) así como la presencia de PNI y de PIN.

También se les aplicaron dos herramientas de predicción de riesgo, la fórmulas de Roach (Roach, 1993) y el nomograma de Partin actualizado (Partin et al., 2001).

- $EEP+ = 3/2PSA + (Gleason-3) \times 10$
- $VVSS+ = PSA + (Gleason-6) \times 10$
- $N+ = 2/3PSA + (Gleason-6) \times 10$

Se consideró riesgo significativo por cada localización al mayor del 15%. El porcentaje de enfermedad órgano confinada para Roach se calculó como la diferencia porcentual con el porcentaje de riesgo de enfermedad extraprostática ( $100\% - EEP$  por Roach).

#### **4.4. ADQUISICIÓN DE LOS ESTUDIOS DE IMAGEN DE RM**

##### **4.4.1. Protocolos de RM: T1, T2 y multiparamétrico**

La RMmp se realizó posterior a la primera consulta, aproximadamente en el plazo de un mes y previo a la decisión terapéutica. En la solicitud de resonancia se indica, desde la primera RM registrada en este estudio (noviembre 2009), de manera explícita en el volante, tres objetivos o preguntas que debe responder dicho examen:

- 1- ¿Cuántos nódulos sospechosos de cáncer pueden identificarse y en que localización están?
- 2- ¿Está la enfermedad confinada a la próstata o existe EEP?
- 3- ¿Existe afectación de las vesículas seminales?

En caso de no ser respondidos explícitamente se precisó con el radiólogo responsable del informe la respuesta a estas preguntas.

En la primera consulta quedan reflejadas las opciones iniciales de tratamiento de acuerdo al estadio clínico y del grupo de riesgo, tal como se comentó previamente.

La RM se realizó usando un escáner de 1,5 Teslas y la señal se adquirió usando un detector externo múltiples canales. La imagen morfológica incluyó secuencias T2 en planos axiales, sagitales y coronales, así como secuencias potenciadas en T1 precontraste en el plano coronal incluyendo completamente la próstata y las vesículas seminales. Las secuencias de difusión (DWI) se adquirieron usando una imagen “single-shot spin – echo-echo planar” con diferente valor b. Las secuencias de contraste dinámico (DCE) se adquirieron usando una secuencia de gradiente echo potenciada en T1 y un agente de contraste que fue inyectado mediante una bomba inyectora monitorizada. El set de datos de DCE se transfirió a una estación de trabajo radiológica y analizado por un especialista en radiología. Algunos de los últimos pacientes fueron estudiados en una RM de 3 Teslas.

Protocolo de RMmp: Desde la implementación de la RMmp se siguió, en términos generales, el protocolo práctico que se recomienda por Vilanova et al., 2010, resumido en la siguiente tabla:

Tabla 2. Parámetros de adquisición del protocolo de RM y RMmp de próstata

Secuencia	T1 (SE)	T2 (FRFSE)	T2 (FRFSE)	DWI	GE FAST SPGR	PRESS
Plano	Axial	Axial	Coronal/sagital	Axial	Axial 3D	Axial
Antena	ATD-TORSO	ATD-TORSO	ATD-TORSO	ATD-TORSO	ATD-TORSO	ENDO-ATD
Cobertura anatómica	Bifurcación aórtica-sínfisis púbica	Próstata-vesículas seminales	Próstata-vesículas seminales	Crestas ilíacas-sínfisis púbica	Próstata-vesículas seminales	Próstata
TE (ms)	Mínimo	130	96	Mínimo	2	130
TR (ms)	400–500	7.000–7.500	6.000–6.500	6.000–6.500	14	1.000
Grosor de corte (mm)	5	3	3	5	4	29,8
FOV (cm)	34	14	16	36	26	12
Matriz	256 × 192	256 × 192	256 × 192	128 × 80	256 × 160	16 × 8
Adquisiciones	1	3	3	6	1	1
Tren de eco	–	16	16	–	–	–
Tiempo de adquisición	3:26	4:21	4:01	2:32	3:35	18:52
Flip angle (°)	–	–	–	–	12	–
Ancho de banda	20.83	20.83	–	–	–	–
b-valor (s/mm <sup>2</sup> )	–	–	–	0,1000	–	–

ATD-TORSO: conexión integrada (ATD) de antena endorrectal (ENDO)+antena pélvica (TORSO); DWI: secuencia ponderada en difusión; FRFSE: fast recovery fast espín eco; FSE: fast espín eco; GE FAST SPGR: secuencia eco de gradiente fast spoiled gradient; SE: espín eco; PRESS: point resolved spectroscopy.

El informe de RM constó de un texto descriptivo y conclusiones. Para los datos registrados en este estudio se empleo esta información. En caso de duda o posibilidad de discordancia entre la interpretación del texto descriptivo y de las conclusiones se aclaró con el radiólogo responsable del informe y el dato aparece recogido en la historia

clínica. En algunos casos estas discordancias surgieron durante la recogida de datos de este estudio y se aclararon de la misma manera.

Los criterios PIRADS aparecen en algunos de los primeros informes de RMmp (v1) y en la mayoría de los últimos casos (v2) al ser un dato variable y no disponible en la mayoría de los casos se omitió en el análisis de los datos.

## **4.5. DESCRIPCIÓN**

### **4.5.1. Estratificación del tratamiento según el grupo de riesgo y definición del volumen blanco**

La mayoría de los pacientes incluidos recibió algún tipo de radioterapia con intención radical. Algunos pacientes se les propuso o eligieron vigilancia activa.

La variación de decisión fue tanto en el volumen de tratamiento (inclusión de vesículas seminales o los ganglios pélvicos) como en la posibilidad de emplear braquiterapia (a los fines del estudio se considera adecuado valorar la indicación de braquiterapia en aquellos pacientes con enfermedad limitada a la próstata, sin extensión extraprostática). La variación en la decisión de tratamiento considerando los datos de la imagen de RM se realizó tanto si implicaba intensificación del tratamiento como si implicaba reducción de algún aspecto del tratamiento.

La decisión del volumen de tratamiento (que se define sobre las imágenes de CT de planificación) se establece según el grupo de riesgo. Para el bajo riesgo sólo se incluyó como volumen blanco clínico la próstata completa. Para el grupo de riesgo intermedio se definieron dos CTV, uno de alta dosis que además de la próstata incluyó la zona proximal de las vesículas seminales y otro que incluyó próstata y vesículas seminales. Para los pacientes de alto riesgo el CTV de alta dosis fue la próstata completa, las áreas de extensión extraprostática y la región proximal de las vesículas seminales. En el alto riesgo se definió también un volumen de CTV que incluye la próstata y vesículas seminales completas y otro que adiciona los ganglios pélvicos de más frecuente afectación en el cáncer de próstata. En el caso de enfermedad extraprostática macroscópica definida por la RM se adicionó un margen adicional alrededor del área de diseminación extracapsular. Para el contorno de los volúmenes ganglionares se siguió

el criterio RTOG (RTOG atlas de contorno: [rtog.org](http://rtog.org) > Core Lab > Contouring Atlases > Prostate Pelvic Lymph Nodes).

En este estudio no se realizó fusión directa real con la imagen de RM pero se consideraron la información de informes e imágenes para el contorno y definición de regiones de extensión extraprostática o en la evaluación dosimétrica garantizando que las áreas cuya descripción se acerca al concepto de lesión dominante prostática (LDP) recibiesen la cobertura de dosis superior al 98-99% de la dosis prescrita.

Las vesículas seminales se incluyeron como CTV2 en el grupo de riesgo intermedio y alto. Si se detectó afectación de las vesículas seminales por RM el CTV1 se extendió a incluir el área definida de afectación con un margen de 5 mm.

Para el grupo de alto riesgo se contornearon los volúmenes ganglionares pélvicos (obturadores, ilíacos internos y externos, alcanzando los ilíacos comunes y presacros). La inclusión de volúmenes pélvicos también dependió del cumplimiento de las restricciones dosimétricas a recto e intestino delgado y de la ausencia de factores de riesgo de toxicidad pélvica más elevada (enfermedad inflamatoria intestinal activa, cirugía pélvica reciente, elevado contenido intestinal en pelvis y edad mayor de 75-80 años, ajustado al performance estatus (PS) y morbilidad). La coexistencia de diabetes e hipertensión con signos de enfermedad vascular periférica se consideró como precaución relativa extremando el cumplimiento de las restricciones dosimétricas a órganos a riesgo (OAR). No obstante en un análisis posterior a fines del estudio se tomó la propuesta inicial de tratamiento considerando sólo el riesgo. Aunque el tratamiento finalmente realizado varió de acuerdo a las consideraciones clínicas mencionadas.

La dosis de RT se planificó de acuerdo al grupo de riesgo, según protocolo institucional. Se prescribió una dosis total de 74-76 Gy (2-2,2 Gy por fracción, 5 fracciones por semana) y para pacientes no diabéticos con IPSS <12, sin síntomas obstructivos preponderantes, se le administró la dosis mediante un hipofraccionamiento moderado (70,5 Gy a 2,5 Gy por fracción) usando RT-3D (período desde 2009 al 2013) o IMRT volumétrica (VMAT, período desde el 2014 al 2015).

Los márgenes en términos generales adicionados al CTV de alta dosis para generar el volumen de planificación clínico (PTV), al cual se prescriben las dosis indicadas, fueron 1cm en todas direcciones excepto en la posterior, en la cual se redujo a 0,7 cm. Para el resto de los CTVs al generar PTVs se aplicó en la mayoría de los pacientes 1cm

simétrico y homogéneo. En los casos de definición por RM de regiones de EEP se adicionó 5mm en dichas regiones. Los márgenes definidos fueron generados tridimensionalmente y de manera automática por un planificador de radioterapia. Los pacientes tratados con IGRT/VMAT tuvieron un ajuste de márgenes de generación de PTVs en el riesgo bajo e intermedio con perfil predominante de bajo riesgo (que a los fines del estudio se incluyó como bajo riesgo) de 0,8 cm en todas direcciones excepto en la posterior en la que fue de 0,6 cm.

La planificación y el tratamiento se realizó mediante una ingesta controlada de agua en tiempo y volumen, con medidas dietéticas adecuadas para controlar el llenado vesical (vejiga llena) y la situación de recto vacío al momento de la planificación e idealmente durante el tratamiento. El control de imagen para el grupo de RT-3D se realizó mediante imagen portal semanal. Para el grupo de VMAT (que fue donde se incluyeron pacientes con dosis por fracción mayores de 2Gy) se controlaron con imagen de haz cónico diario (CBCT), ajustado el isocentro de tratamiento tras las cinco primeras sesiones de tratamiento.

Para los pacientes con inclusión de vesículas seminales y ganglios pélvicos profilácticos el tratamiento se realizó de manera secuencial para los pacientes tratados con RT-3D y de manera integrada simultánea para los pacientes tratados mediante VMAT.

La asociación a tratamiento de deprivación androgénica (DA) se estableció en 4-6 meses para el grupo de riesgo intermedio y de 24-36 meses para el grupo de alto riesgo basado en las guías NCCN. Para el subgrupo de riesgo intermedio bajo, tratado con los protocolos descritos de escalada de dosis, se omitió el tratamiento con DA. Algunos pacientes de alto riesgo recibieron sólo 6 meses en consideración a comorbilidades o expectativas vitales y fundamentado en los datos de eficacia en alto riesgo de 6 meses, provenientes del fase III TROG 96.01 (Denham et al., 2011).

#### **4.5.2. Definiciones de conceptos empleados en el análisis de los resultados**

- 1- Cuando se refiere a tratamiento inicial y tratamiento posterior a la evaluación mediante RM se está hablando del tratamiento propuesto como tratamiento más indicado o ideal, antes o después de la RM, por el oncólogo radioterápico, no al

tratamiento realizado finalmente. Esto se debe a que en el tratamiento realizado finalmente puede variar de acuerdo a la preferencia del paciente o a circunstancias clínicas diferentes a la situación tumoral que finalmente sugieren realizar otro tipo de tratamiento.

- 2- En la propuesta de tratamiento inicial y tras RM se registra la que el oncólogo radioterápico considero como ideal con los datos disponibles, sin considerar las limitaciones logísticas, situación no oncológica o decisión del paciente. La decisión final, registrada, es el tratamiento que finalmente se realizó.

#### **4.5.3. Variables que pueden comportarse como factores de riesgo para el cambio en la estadificación tumoral T tras la RM**

Para identificar los potenciales factores de riesgo que pueden causar aumento de la estadificación local por la RMmp se consideraron los siguientes factores de riesgo para análisis univariado o multivariado:

- Edad
- Gleason
- PSA sérico
- BAS previo a la RM
- Estadio tumoral clínico
- Presencia de PNI
- Presencia de PIN de alto grado
- Porcentaje de cilindros afectados (carga tumoral)
- Porcentaje de afectación del cilindro más afecto

Para el análisis se estratificará según grupo de riesgo definido por:

- Gleason
- PSA
- Estadio clínico tumoral (inicial previo a RMmp)



#### 4.5.4. Grupos de riesgo

Los grupos de riesgo se establecen según NCCN

- Bajo: T1c, Gleason $\leq$ 6, PSA $<$ 10ng/ml, menos de 3 cilindros positivos,  $\leq$ 50% de tumor en cada cilindro (muy bajo) o T1-T2a, Gleason $\leq$ 6, PSA $<$ 10 ng/ml (bajo).
- Intermedio: T2b-T2c o Gleason 7 o PSA 10-20 ng/ml.
- Alto: T3a o Gleason 8-10 o PSA  $>$  20 ng/ml (alto) o T3b-T4, Gleason primario 5 o  $>$  de 4 cilindros con Gleason 8-10 (muy alto).

#### 4.5.5. Comparación con otras técnicas de imagen

Se disponía de datos en una serie de pacientes con RM incluidos que casi simultáneamente fueron estudiados mediante PET CT. Por tratarse de un número limitado de pacientes e intrínsecamente sesgado por lo comentado en cuanto a la recomendación del PET CT colina en pacientes de riesgo elevado de diseminación se excluyó el pet colina del análisis.

Se muestran, de manera descriptiva, 4 pacientes evaluados de manera combinada con RM y PET CT Colina para rescate por el interés para ejemplificar la utilidad y aplicación práctica del estudio de imagen. Los datos de estos pacientes se excluyen en lo que respecta a decisiones específicas de radioterapia y de hormonoterapia, porque estas están muy condicionadas por el tratamiento previo radioterápico.

Se consideraron para la evaluación clínica inicial las otras técnicas de imagen habitualmente empleados: ecografía endorrectal y CT.

#### 4.6. PROCEDIMIENTOS ÉTICOS

- Se han empleado datos obtenidos en el curso del estudio y tratamiento habitualmente indicados en las guías clínicas. Los pacientes han dado su consentimiento, una vez informados del tratamiento y de las pruebas a realizar, para la utilización de los datos con fines de enseñanza o investigación.
- El proceder no tiene efectos nocivos, fuera de los explicados en el modelo de consentimiento de cada una de las pruebas. El estudio es retrospectivo, de

manera que la participación en el estudio no afecta de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación más allá de lo expresado en los consentimientos informados de cada uno de los procedimientos diagnósticos realizados. El manejo de los datos clínicos, de tratamiento de pruebas diagnóstica se realizará preservando en todo momento en anonimato del paciente. La investigación se ha realizado acorde a los principios éticos de la Asociación Médica Mundial promulgados en la declaración de Helsinki, protegiendo la integridad del paciente así como la información obtenida. Los procedimientos se han realizado siguiendo la Buenas Prácticas Clínicas. Se obtuvo consentimiento informado por escrito en todos los casos, al momento de la primera consulta o previo a los estudios de imagen, para cada una de las pruebas y procedimientos.

- Se preservó la identidad y los datos clínicos y personales de los pacientes estudiados.
- No se modificó la decisión de tratamiento o estudios posteriores los cuales siempre fueron determinados por las necesidades clínicas. La base de datos del estudio se guardó en un ordenador protegido con usuario y contraseña al cual sólo tenía acceso el autor.
- No se guardó información personal con la que se pudiera inferir la identidad de los pacientes.
- Período de inclusión: 2009 hasta diciembre de 2015.

#### **4.7. MÉTODOS ESTADÍSTICOS**

- Los datos primarios provenientes de los pacientes estudiados fueron recogidos en una base de datos basada en el programa Microsoft Excel. Las variables de interés fueron exportadas a una base de datos Excel y previo al análisis se realizó un control de calidad de la información. Se revisaron todos los casos incluidos. Se eliminó a todos aquellos pacientes con información insuficiente o no fiable para cada variable estudiada.
- Posteriormente se transfirieron a una base de SAS (v 9.3) y se cotejó y verificó cada uno de los aspectos registrados.

- Las variables cualitativas se contabilizaron como presentes o ausentes y se describieron con porcentajes. Las variables continuas se describieron como media y distribución estándar cuando tenían una distribución normal o mediana y rango intercuartil cuando la distribución era no normal.
- Los datos fueron analizados estadísticamente según el tipo de variable.
- Para las variables cualitativas se generaron tablas de contingencia 2x2 aplicándose la prueba exacta de Fisher bilateral.
- Para el caso las variables cualitativas en las que se generaron tablas de contingencia mayores de 2x2 se analizaron mediante la prueba de Pearson Chi-cuadrado bilateral.
- En todos estos análisis se realizó un subanálisis con una prueba de corrección por continuidad y una razón de probabilidad.
- Para evaluar la congruencia o discrepancias de los resultados clínicos previos a la RM con los ofrecidos por la RM se aplicó la prueba de McNemmar.
- Para la comparación de resultados obtenidos clínicamente con la modificación que introduce la RM de cualquier tipo se empleo una prueba de McNemmar para detectar discrepancia y índice de correlación kappa para determinar posible concordancia. Se consideraron poco concordante los valores próximos a 0 y muy concordante los cercanos a 1, empleando la gradación habitualmente empleada en la literatura.
- Para el análisis de muestras pareadas se aplicó la prueba U Mann-Whitney y la prueba W Wilcoxon.
- Para el análisis de variables cuantitativas continuas (ej volumen, PSA) se aplicaron prueba de igualdad de las varianzas de Levene y prueba T de igualdad de las medias, U de Mann-Whitney y Wilcoxon.
- Para algunas variables cuantitativas discretas, como el puntaje de Gleason, se hizo un subanálisis basado en pruebas no paramétricas.
- La concordancia entre los resultados de la RM y la RMp, de manera global y según grupo de riesgo se resumió usando la ponderación mediante el coeficiente kappa de Cohen.
- Los datos referentes al estadio T determinados por los métodos habituales (tacto rectal, ecografía o, menos frecuentemente, CT) se compararon con el estadio T

establecido a partir de la RM (RM morfológica o multiparamétrica) mediante tablas de contingencia a las que se les aplicó la prueba de McNemar para muestras pareadas.

- La relación entre la presencia de determinados factores (Gleason, PSA inicial) y el cambio de estadio T tras RM se realizó, para las variables cuantitativas mediante análisis de la varianza, prueba de Dunn-Bonferroni y prueba de comparaciones múltiples. El análisis de las cualitativas dicotómicas (PNI y PIN) se realizó mediante tablas de contingencia sobre las que se aplicaron pruebas de correlación basadas en el chi cuadrado de Pearson seguido de la prueba de Maentel-Haenszel, y razón de probabilidades.
- En todos los casos se aceptó como significativa una probabilidad de error de primer tipo (alfa) menor de un 5 % ( $p < 0,05$ ). El valor de p expresa en el texto de manera exacta.
- Todos los análisis se realizaron mediante el programa de análisis estadístico SAS v 9.3 (SAS institute carync USA). Se recibió apoyo especializado para el análisis estadístico de la Sección de Bioestadística IdiPAZ - Hospital Universitario La Paz.

## **5. RESULTADOS**

### **5.1. CONSIDERACIONES PRELIMINARES**

La primera parte de resultados analiza si los aspectos de interés clínico se distribuyeron homogéneamente entre los grupos establecidos a partir del tipo de RM realizada, considerando también en todos los casos como un sólo grupo el total de todos los pacientes, independientemente del tipo de RM.

Se describió y analizó la distribución de las variables estudiadas entre los grupos definidos por el tipo de resonancia magnética realizada. Se analizó el comportamiento de las variables antes y después de la RM y se compararon los resultados de los grupos definidos según el tipo de RM realizada.

Se definen, a los efectos de interpretar las tablas donde se recogen los datos primarios sobre variables, tres grupos:

- 1- RM: Es el total, la suma de ambos tipos de resonancia magnética (RM). Se empleará para registrar la distribución o el efecto sobre determinada variable de haber realizado un estudio de RM de cualquier tipo.
- 2- RMc: RM convencional, sólo incluye secuencias T1 y T2.
- 3- RMmp: RM multiparamétrica, adicional a las secuencias que definen RMc las secuencias de difusión y de contraste dinámico.

### **5.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES**

Se analizaron un total de 121 pacientes a los que se le realizó resonancia magnética (RM), de los cuales 58 fueron estudiados mediante RM convencional (RMc, 47,9%) y 63 mediante la RM multiparamétrica (RMmp, 52,1%). Se observará que el total de pacientes varía entre los diferentes aspectos. Esto se debe a la exclusión de algunos pacientes que para determinado objetivo no eran evaluables debido a su atipicidad (por ejemplo: pacientes para evaluación de recaídas y de posible rescate).

### 5.2.1. Resumen de las características de los pacientes

El estadio clínico T se analizó de manera individual o agrupado según la relación de los mismos con la definición de grupo de riesgo. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la distribución entre los diferentes tipos de RM. La tabla 3 resume los datos referentes a la distribución de las características de los pacientes ( $p=0,45$ ).

El análisis de muestras pareadas mostró, aplicando la prueba U Mann-Whitney y la prueba W Wilcoxon que la diferencia en cuanto a la distribución del PSAi fue significativa ( $p=0,002$ ).

Tabla 3. Características de los pacientes y distribución de los mismos entre los dos tipos de RM realizadas

Parámetro	Tipo de RM (mediana, rango)		
	RM	RMc	RMmp
Edad	71,5(46-84)	73(54-79)	71(46-84)
cT1c-cT2a (n,%)	86(71,1%)	42(72,3%)	44(69,8%)
cT2b-cT2c (n,%)	25(20,6%)	9(15,5%)	16(25,4%)
cT3a-cT4 (n,%)	10(8,3%)	7(12,1%)	3(4,8%)
Gleason primario	3(3-5)	3(3-5)	3(3-4)
Gleason secundario	3(2-5)	4(3-5)	3(2-5)
Gleason t	7(5-10)	7(6-10)	7(5-9)
PSAi (media $\pm$ SD)	11,53 $\pm$ 12,7	13,2 $\pm$ 11,1	9,99 $\pm$ 6,6

n=121

### 5.3. VERIFICACIÓN DE LA HOMOGENEIDAD DE DISTRIBUCIÓN DE PARÁMETROS

Se determinó si los valores de los parámetros estudiados, que caracterizan la enfermedad, previos a la evaluación mediante RM, se distribuían de manera homogénea entre los dos grupos de pacientes establecidos según tipo de RM realizada.

### 5.3.1. Distribución del estadio T

La distribución del estadio T entre los grupos definidos según el tipo de RM se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4. Distribución del estadio T clínico (cT, el porcentaje está referido al grupo según RM)

Estadio (cT)	Tipo de RM (n,%)		
	RM	RMc	RMmp
<b>cT1c</b>	72(59,5%)	36 (62%)	36(57,1%)
<b>cT2a</b>	14(11,6%)	6(10,3%)	8(12,7%)
<b>cT2b</b>	24(19,8%)	9(15,5%)	15(23,8%)
<b>cT2c</b>	1(0,8%)	0(0,0%)	1(1,6%)
<b>cT3a</b>	2(1,7%)	1(1,7%)	1(1,6%)
<b>cT3b</b>	5(4,1%)	3(5,2%)	2(3,2%)
<b>cT4</b>	3(2,5%)	3(5,2%)	0(0,0%)
<b>Total</b>	121	58	63

p=0,449

Se comparó la distribución de la localización clínica específica de un posible nódulo prostático detectado previamente a la RM (combinando los datos de la exploración digital rectal y la ubicación tras la biopsia, así como de imagen diferente de RM, en los casos que aportó alguna información) sin detectarse variación significativa en la distribución entre los grupos según RM, tanto analizados de manera conjunta como localización por localización (p=0,51 y p=0,32; respectivamente).

Los datos se agruparon en cuanto a la detección clínica o no de nódulos prostáticos previa a RM en relación a los grupos según RM no encontrándose diferencia significativa en cuanto a su distribución entre grupos determinados según tipo de RM. Estos datos se muestran en la tabla 5 (Prueba exacta de Fisher, p=0,57).

Tabla 5. Distribución de la detección o no detección clínica de lesiones prostáticas entre los grupos según RM

Localización clínica de lesiones prostáticas	Tipo de RM (n,%)		
	RM	RMc	RMmp
No	75(62,5%)	38(65,5%)	37(59,7%)
Sí	45(37,5%)	20(34,5%)	25(40,3%)
Total	120 (100,0%)	58(100,0%)	62(100,0%)

Prueba exacta de Fisher (p=0,57)

### 5.3.2. Distribución del valor de la puntuación de Gleason

No se detectó diferencia significativa en la distribución del Gleason total entre ambos grupos aunque en los pacientes estudiados mediante RMmp se observó una tendencia estadísticamente significativa a ser menor. Un análisis estadístico complementario no confirma esta discrepancia. La tabla 6 muestra estos resultados.

Tabla 6. Distribución del Gleason entre los grupos según RM

Gleason	Tipo de RM (media $\pm$ SD)		
	RM	RMc	RMmp
Gleason 1	3,33 $\pm$ 0,54	3,43 $\pm$ 0,62	3,24 $\pm$ 0,43
Gleason 2	3,55 $\pm$ 0,64	3,57 $\pm$ 0,60	3,54 $\pm$ 0,69
Gleason total	6,88 $\pm$ 0,98	7,00 $\pm$ 0,99	6,78 $\pm$ 0,96

### 5.3.3. Distribución del valor inicial del PSA (PSAi)

El PSAi no vario significativamente en su distribución. Los datos se exponen en la tabla 7.

Tabla 7. Distribución del PSAi entre los grupos según RM.

PSA	Tipo de RM (media $\pm$ SD)		
	RM	RMc	RMmp
PSAi	11,53 $\pm$ 12,67	13,21 $\pm$ 11,09	9,99 $\pm$ 13,88



### 5.3.4. Distribución de la presencia de invasión perineural (PNI) en las biopsias

No se encontró diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la distribución de la presencia o no de PNI entre ambos tipos de RM. Los datos se muestran en la Tabla 8 (Pearson  $\chi^2$ , bilateral  $p=0,068$ ).

Tabla 8. Distribución de la presencia de PNI entre los grupos según RM

PNI	Tipo de RM (n,%)		
	RM	RMc	RMmp
No	97(80,8%)	50(87,7%)	47(74,6%)
Sí	23(19,2%)	7(12,3%)	16(25,4%)

Prueba exacta de Fisher,  $p=0,103$

#### 5.3.4.1. Distribución de la ubicación intraprostática de la PNI

Se estudió si existía alguna variación en la distribución de la localización de PNI entre los diferentes tipos de RM. Se comparó la presencia de cada una de las localizaciones donde se encontró PNI en los diferentes grupos. Sólo se encontró diferencia significativa en la distribución de la presencia de PNI en la zona media izquierda. Un 6,2% (1) de los pacientes estudiados con RMmp presentaban PNI mientras que en los estudiados con RMc se presentaba en el 57,1% (4) (prueba exacta de Fisher  $p=0,017$ ). La Tabla 9 refleja los datos en relación a la presencia de PNI en el lóbulo medio izquierdo (LMI).

Tabla 9. Presencia de PNI en el LMI según tipo de RM

Presencia de PNI en LMI	Tipo de RM (n,%)		
	RM	RMc	RMmp
No	18(78,3%)	3(42,9%)	15(93,8%)
Sí	5(21,7%)	4(57,1%)	1(6,2%)

#### 5.3.4.2. Porcentaje de afectación por PNI entre grupos según RM

A continuación se analizó la distribución del número y porcentaje de cilindros con presencia de PNI entre los diferentes grupos. Los resultados indican que no hay

asimetrías ni tendencia en la distribución de PNI entre los diferentes tipos de RM que sean significativas estadísticamente. Estos valores aparecen recogidos en la tabla 10.

Tabla 10. Porcentaje de cilindros afectados por PNI según tipo de RM

PNI	Tipo de RM (mediana - rango)		
	RM	RMc	RMmp
<b>Cilindros con PNI</b>	2(1-9)	3(1-9)	2(1-7)
<b>% de PNI</b>	21,59%(1-100)	37,50%(14-75)	16,67%(1-100)

### 5.3.5. Distribución de la presencia de Neoplasia Prostática Intraepitelial de alto grado (PIN III)

Se analizó también la distribución de la presencia de PIN III entre los diferentes grupos según RM realizada sin encontrarse diferencias significativas en este aspecto analizado de manera conjunta. Los datos se presentan en la tabla 11 ( $p=1,000$ , prueba exacta de Fisher).

Tabla 11. Cilindros positivos para PIN por paciente según el tipo de RM

PIN	Tipo de RM (n,%)		
	RM	RMc	RMmp
<b>No</b>	87(73,1%)	41(73,2%)	46(73,0%)
<b>Sí</b>	15(26,8%)	17(27,0%)	32(26,9%)

#### 5.3.5.1. Distribución entre grupos del porcentaje de cilindros afectados por PIN

No se encontró diferencias significativas en la distribución entre grupos según RM para el número de cilindros con PIN ni para el porcentaje de cilindros con presencia de PIN. Esta distribución del porcentaje de cilindros afectados aparece expuesta en la tabla 12.

Tabla 12. Distribución del porcentaje de cilindros con PIN.

PIN	Tipo de RM (mediana - rango)		
	RM	RMc	RMmp
<b>Cilindros con PIN</b>	2(1-8)	2(1-8)	2,5(1-7)
<b>% de PIN</b>	25,0%(8,33-100,0)	22,2%(14,29-100)	30,0%(8,3-100)

### 5.3.6. Distribución del número de cilindros totales y afectados por CaP (cilindros +) obtenidos por paciente, así como del porcentaje de afectación

Otro aspecto de importancia para el análisis posterior de factores que pueden influenciar en los resultados de la RM es el número de cilindros obtenidos, el porcentaje de afectación y el porcentaje de afectación máxima de los cilindros afectados para el diagnóstico citológico por biopsia ecoguiada transrectal. No se encontró ninguna tendencia significativa en la distribución de estas variables entre los diferentes grupos según tipo de RM. Los datos se muestran en la tabla 13.

Tabla 13. Distribución entre grupos del número de cilindros obtenidos, cilindros afectados y porcentaje de afectación de los mismos

Análisis de cilindros	Tipo de RM (mediana - rango)		
	RM	RMc	RMmp
<b>Cilindros totales</b>	10,00(3-22)	10,00(6-22)	9,50(3-22)
<b>Cilindros +</b>	3,00(1-15)	3,00(1-15)	3,00(1-12)
<b>% de cilindros +</b>	33,33(4,55-100,0)	34,85(8,33-100,0)	33,3(4,55-100,0)
<b>% de máxima afectación</b>	30,00(1-100,0)	30,00(1-100,00)	20,0(1-100,0)

### 5.3.7. Localización de los cilindros con mayor afectación

Evaluamos también si la distribución entre tipo de RM de la localización de los cilindros con afectación máxima (en porcentaje de afectación o mayor Gleason por cilindro, en caso de diferentes puntajes entre cilindros). Se analizó de manera conjunta y por localizaciones específicas individualmente. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

### 5.3.8. Distribución de la afectación secundaria entre grupos según RM

Se analizó también la presencia o no de afectación secundaria (definida por un porcentaje o un Gleason inferior a la localización máxima,  $n=108$ ) y su distribución entre los dos tipos de RM. No se encontró significación en la distribución de dicho parámetro entre los dos tipos de RM, tanto para el análisis conjunto como para el análisis localización por localización. Los datos de afectación secundaria aparecen recogidos en la tabla 14 (prueba exacta de Fisher bilateral  $p=0,34$ ).

Tabla 14. Distribución de la afectación secundaria

Localización clínica de afectación secundaria	Tipo de RM (n,%)		
	RM	RMc	RMmp
<b>No</b>	62(57,4%)	30(54,5%)	32(60,4%)
<b>Sí</b>	46(42,6%)	25(45,5%)	21(39,6%)

Prueba exacta de Fisher bilateral ( $p=0,34$ )

### 5.3.9. Distribución del volumen prostático entre grupos según RM

En los casos en que estaba disponible el dato se estudió también la distribución del volumen de la próstata obtenido a partir de la ecografía transrectal urológica realizada durante la biopsia ( $n=89$ ). Las diferencias no fueron estadísticamente significativa. Los datos se muestran en la tabla 15 ( $p=0,18$ , Mann-Whitney U, Wilcoxon W).

Tabla 15. Distribución del volumen prostático

	Tipo de RM		
	RM	RMc	RMmp
<b>Volumen (cc) (<math>\pm</math>SD)</b>	36,49 $\pm$ 17,80	39,23 $\pm$ 19,56	34,05 $\pm$ 15,90

### 5.3.10. Distribución entre grupos de la coincidencia entre localización por biopsia y por tacto rectal

Se analizó si la coincidencia entre la localización determinada por la biopsia y la determinada por el tacto rectal (como factor que puede influenciar en la capacidad de la RM para detectar y caracterizar la lesión prostática) se distribuye de manera diferente entre los grupos determinados según tipo de RM. Sólo se incluyeron los casos en que se disponían de datos fidedignos sobre la ubicación de cilindros y ubicación de nódulos detectados mediante el TR (n=117). Definimos cinco posibilidades:

1. No evaluable por cT1c.
2. Concordancia (Si).
3. No concordancia (No).
4. Concordancia pero más extensión en la detección por biopsia (Si+).
5. Concordancia pero menos extensión en la detección por biopsia (Si-).

Las diferencias en distribución de este factor no fueron significativas. La tabla 16 muestra los datos referentes a la distribución de la concordancia con la biopsia (Pearson  $\chi^2$  p=0,87).

Tabla 16. Distribución de la concordancia TR/biopsia

Posibles situaciones	Tipo de RM (n,%)		
	RM	RMc	RMmp
<b>cT1c</b>	74(63,2%)	38(66,7%)	36(60,0%)
<b>Sí</b>	21(17,9%)	10(17,5%)	11(18,3%)
<b>Sí+</b>	16(13,7%)	7(12,3%)	9(15,0%)
<b>Sí-</b>	2(1,7%)	1(1,8%)	1(1,7%)
<b>No</b>	4(3,4%)	1(1,8%)	3(5,0%)

### 5.3.11. Distribución de la estimación de riesgo obtenida a partir de la fórmula de Roach o de las tablas de Partin (actualizadas)

Otros factores que se consideraron de interés a evaluar en cuanto a su posible influencia o relación con el resultado de la RM, y por tanto que debemos considerar que se distribuyan homogéneamente dentro de la muestra, fueron dos de las herramientas

de predicción de riesgo locoregional: las fórmulas de Roach y las tablas de Partin (%OC: porcentaje de probabilidad de enfermedad órgano confinada; %EEP: porcentaje de enfermedad extraprostática; %VS+: porcentaje de afectación de vesículas seminales; %N+: porcentaje de afectación ganglionar). No se encontró significación estadística en la distribución de los resultados para los dos predictores entre los tres grupos. Los datos se muestran en la tabla 17.

Tabla 17. Distribución de la evaluación de riesgo mediante la fórmula de Roach o las tablas de Partin

Roach	Tipo de RM (media $\pm$ SD)		
	RM	RMc	RMmp
<b>Roach%EEP</b>	56,14 $\pm$ 22,59	59,81 $\pm$ 18,61	52,76 $\pm$ 25,35
<b>Roach%OC</b>	43,85 $\pm$ 22,59	40,19 $\pm$ 18,61	47,23 $\pm$ 25,37
<b>Roach%VS+</b>	20,38 $\pm$ 17,07	23,21 $\pm$ 14,22	17,77 $\pm$ 19,06
<b>Roach%N+</b>	16,53 $\pm$ 13,79	18,80 $\pm$ 11,84	14,44 $\pm$ 15,17
<b>Partin%EEC</b>	31,35 $\pm$ 10,72	32,56 $\pm$ 9,78	30,35 $\pm$ 11,43
<b>Partin%OC</b>	56,45 $\pm$ 22,12	54,3 $\pm$ 21,09	58,25 $\pm$ 22,97
<b>Partin%VS+</b>	7,94 $\pm$ 8,16	8,96 $\pm$ 8,36	7,08 $\pm$ 7,97
<b>Partin%N+</b>	3,87 $\pm$ 6,88	3,72 $\pm$ 5,54	4,00 $\pm$ 7,86

### 5.3.12. Distribución de la exposición a tratamiento de deprivación androgénica

Se analizó entonces la exposición de los paciente a tratamiento de deprivación androgénica (TDA) previo a RM, como otro factor que potencialmente pudiera modificar los resultados de la imagen prostática obtenida mediante RM. Se consideró TDA a tres meses o más de tratamiento. No se encuentran diferencias significativas en la distribución de esta variable. La tabla 18 muestra los datos referentes al TDA recibido por los pacientes ( $p=0,19$ , prueba exacta de Fisher).

Tabla 18. Distribución de la exposición a TDA mayor de tres meses

TDA previo	Tipo de RM (n,%)		
	RM	RMc	RMmp
<b>No</b>	96(79,3%)	43(74,1%)	53(84,1%)
<b>Sí</b>	25(20,7%)	15(25,9%)	10(15,9%)

También se registró y consideró la exposición menor a tres meses (TDA corto). No hubo significación estadística. La tabla 19 recoge los datos referentes a este tipo de TDA ( $p=0,78$ , Prueba exacta de Fisher).

Tabla 19. Distribución del TDA menor de tres meses

TDA previo corto	Tipo de RM (n,%)		
	RM	RMc	RMmp
<b>No</b>	102(84,3%)	45(77,6%)	57(90,5%)
<b>Sí</b>	19(15,7%)	13(22,4%)	6(9,5%)

Otra forma de exposición al TDA es el tratamiento intermitente (TDAi). En este caso tampoco se encontró diferencia significativa (Tabla 20;  $p=0,50$ , prueba exacta de Fisher).

Tabla 20. Distribución de la exposición a TDA intermitente

TDA previo intermitente	Tipo de RM (n,%)		
	RM	RMc	RMmp
<b>No</b>	119(98,3%)	58(100,0%)	61(96,8%)
<b>Sí</b>	2(1,7%)	0(0,0%)	2(3,2%)

### 5.3.13. Distribución de los grupos de riesgo

Se encontró en el grupo estudiado con RMmp más pacientes de riesgo bajo que en el grupo estudiado mediante RMc (38,1% vs 17,2%, respectivamente) mientras la situación se invierte en el alto riesgo, encontrándose menos pacientes del grupo de alto riesgo entre los estudiados con RMmp (RMmp 19,0% vs RM 44,8%) ( $p<0,004$ , Pearson

Chi<sup>2</sup>). Esta asimetría en los grupos extremos debe ser tenida en cuenta, ya que ambos parten de una situación diferente. Los datos se muestran en la tabla 21.

Tabla 21. Distribución de los grupos de riesgo clínicos

Grupo de riesgo	Tipo de RM (n,%)		
	RM	RMc	RMmp
<b>Bajo</b>	34(28,1%)	10(17,2%)	24(38,1%)
<b>Intermedio</b>	49(40,5%)	22(37,9%)	27(42,9%)
<b>Alto</b>	38(31,4%)	26(44,8%)	12(19,0%)

#### 5.3.14. Distribución de la intención inicial de volúmenes de tratamiento entre grupos definidos según tipo RM

Similar a la asimetría observada en los grupos de riesgo se observó una asimetría significativa en la distribución entre los diferentes grupos de la intención inicial de volúmenes de tratamiento. Se encuentra que predomina el tratamiento exclusivo a próstata en la RMmp (36,5%, n=23) respecto a la RMc (19,0%, n=11) mientras que para el tratamiento de próstata+ vesículas seminales+pelvis la situación es opuesta (14,3%, n=9 vs 44,8%, n=26 para RMmp vs RMc). Esta diferencia fue significativa. Los datos aparecen en la tabla 22 (p<0,001, Pearson Chi<sup>2</sup>).

Tabla 22. Distribución de la decisión inicial de volúmenes de tratamiento

Volumen de tratamiento	Tipo de RM (n,%)		
	RM	RMc	RMmp
<b>Próstata</b>	34(28,1%)	11(19,0%)	23(36,5%)
<b>Próstata+VVSS</b>	48(39,7%)	21(36,2%)	27(42,9%)
<b>Próstata+VVSS+pelvis</b>	35(28,9%)	26(44,8%)	9(14,3%)

#### 5.3.15. Distribución entre grupos definidos según el tipo de RM de las técnicas radioterápicas propuestas tras la evaluación clínica inicial

La distribución de técnicas específicas no mostró asimetría significativa (datos mostrados en la tabla 23). La elección de braquiterapia (LDR) como tratamiento inicial



exclusivo se consideró contraindicada en los casos riesgo alto de enfermedad extraprostática.

Tabla 23. Distribución de la decisión inicial de técnicas de tratamiento radioterápico

Técnica	Tipo de RM (n,%)		
	RM	RMc	RMmp
<b>LDR</b>	29(24,0%)	12(20,7%)	17(27,0%)
<b>RTE+LDR</b>	51(42,1%)	26(44,8%)	25(39,7%)
<b>RTE</b>	35(28,9%)	19(32,8%)	16(25,4%)
<b>Rescate LDR</b>	4(3,3%)	1(1,7%)	3(4,8%)
<b>Rescate RTE+LDR</b>	2(1,7%)	0(0,0%)	2(3,2%)

### 5.3.16. Distribución entre grupos definidos según el tipo de RM de la indicación inicial de TDA

La intención de introducir tratamiento de deprivación androgénica (TDA) neoadyuvante-adyuvante mostró una tendencia mayor en el grupo de RMc en relación al de RMmp (43,1% vs 19,4% respectivamente) mientras que fue significativamente mayor la tendencia a no usar TDA de ningún tipo en el grupo estudiado con RMmp en relación al de RMc (62,9% vs 32,8%, respectivamente) La tabla 24 muestra los datos referentes a este aspecto ( $p=0,03$ , Pearson  $\chi^2$ ).

Tabla 24. Distribución de la intención inicial de TDA

Tipo de TDA	Tipo de RM (n,%)		
	RM	RMc	RMmp
<b>No TDA</b>	58(48,3%)	19(32,8%)	39(62,9%)
<b>TDA neoadyuvante</b>	25(20,8%)	14(24,1%)	11(17,7%)
<b>TDA neo-adyuvante</b>	37(30,8%)	25(43,1%)	12(19,4%)

Se intentó analizar el PIRADS, pero el dato faltaba en numerosos estudios. Esto se debe a que el PIRADS v2 se asocia con la RMmp. El proceso de implementación y extensión de dicha técnica fue gradual y coincidió con la obtención de los datos. El empleo del PIRADS v2 está siendo también gradual. No es de momento práctica habitual entre todos los radiólogos que informan próstata. Se intentó asignar a posteriori una

estimación del valor del PIRADS pero finalmente se consideró un dato poco fiable y no se considera a los efectos del presente trabajo.

#### 5.4. EFECTO DE LA APLICACIÓN DE LA RM SOBRE LA ESTADIFICACIÓN, GRUPOS DE RIESGO Y TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA CANDIDATOS A RADIOTERAPIA

##### 5.4.1. Determinación de estadio T mediante RM

La detección de enfermedad tumoral prostática mediante RM se describe en la Tabla 25. Los resultados son estadísticamente significativo ( $p=0,007$ ). Las diferencias están en el estadio rmT1c (22,4% vs 7,9%; RMc vs RMmp, respectivamente). En los rmT2b y rmT2c que considerados de manera conjunta muestran un 52,4% de hallazgos en la RMmp mientras que se define en un 20,7% de detección de estos estadios en la RMc.

Considerando de manera conjunta los resultados de los estadios rmT3 y rmT4 (pertenecientes a la categoría de alto riesgo) encontramos que se detectan estos estadios en un 36,1% mediante RMc mientras que cuando los pacientes son estudiados mediante RMmp se detecta un 20,6% de estos estadios T asociados al alto riesgo.

Tabla 25. Distribución de la estadificación T determinada mediante RM

rmT	Tipo de RM (media, ds)		
	RM	RMc	RMmp
rmT1c	18(14,9%)	13(22,4%)	5(7,9%)
rmT2a	24(19,8%)	12(20,7%)	12(19,0%)
rmT2b	19(15,7%)	3(5,2%)	16(25,4%)
rmT2c	26(21,5%)	9(15,5%)	17(27,0%)
rmT3a	18(14,9%)	10(17,2%)	8(12,7%)
rmT3b	15(12,4%)	10(17,2%)	5(7,9%)
rmT4	1(0,8%)	1(1,7%)	0(0,0%)
Total	121	58	63

$p=0,007$

### 5.4.2. Detección de la lesión dominante prostática y de lesiones secundarias mediante RM

La tabla 26 muestra la detección o no de lesión considerada por sus características como lesión dominante prostática (LDP) ( $p < 0,029$ , prueba exacta de Fisher).

Tabla 26. Detección de LDP

<b>Detección de LDP</b>	<b>Tipo de RM (n,%)</b>		
	<b>RM</b>	<b>RMc</b>	<b>RMmp</b>
<b>No LDP</b>	16(13,7%)	12(21,4%)	4(6,6%)
<b>Sí LDP</b>	101(86,3%)	44(78,6%)	57(93,4%)
<b>Total</b>	117	56	61

Se investigó entonces si podía existir diferencia en la detección de lesión secundaria, independiente de la LDP entre los dos tipos de RM y globalmente. La tabla 26 muestra los resultados. Los resultados fueron significativos ( $p = 0,019$ , prueba exacta de Fisher).

Tabla 27. Detección de lesión secundaria.

<b>Detección de lesión secundaria</b>	<b>Tipo de RM (n,%)</b>		
	<b>RM</b>	<b>RMc</b>	<b>RMmp</b>
<b>No</b>	94(83,2%)	52(91,2%)	42(75,0%)
<b>Sí</b>	19(16,8%)	5(8,8%)	14(25,0%)
<b>Total</b>	113	57	56

### 5.4.3. Cambio de cualquier tipo en el estadio T tras resonancia magnética

En 91 (79,8%) del total de pacientes cambio el estadio T tras ser evaluados mediante RM (considerando  $RM = RMc + RMmp$ ).

Tanto la RMc como la RMmp mostraron una significativa tendencia a cambiar el estadio T (24,6% no cambio vs 75,4% cambio y 15,8% no cambio vs 84,2% cambio, RMc y RMmp respectivamente). No se encontraron diferencias entre los dos tipos de RM empleadas en cuanto al porcentaje de pacientes en los que su aplicación genera cambio

en el estadio (75,4% vs 84,2% para RM vs RMmp respectivamente,  $p=0,35$  prueba exacta de Fisher).

Tabla 28. Cambio del estadio T tras RM.

Cambio de estadio T	Tipo de RM (n,%)		
	RM	RMc	RMmp
<b>No</b>	23(20,2%)	14(24,6%)	9(15,8%)
<b>Sí</b>	91(79,8%)	43(75,4%)	48(84,2%)

n=114

#### 5.4.4. Sentido del cambio en el estadio T tras RM

La Tabla 29 muestra el resultado de la variación del estadio T tras la aplicación de la RM, analizada globalmente o por cada uno de sus dos modalidades estudiadas. Se identificó un aumento del estadio T en 81 pacientes (71,1%) del total de 114 pacientes evaluables tras la aplicación de cualquier tipo de RM. Ese aumento se observó en 37(64,9%) de los 57 pacientes estudiados con RMc y en 44(77,2%) de los considerados validos tras la aplicación de la RMmp. Tras la aplicación de la RM se observó descenso del estadio T en 10 (8,8%); 6(10,5%) y 4 (7,0%), para RM, RMc y RMmp respectivamente.

El sentido de la variación es al aumento de estadio T, siendo un 7% mayor para la RMmp aunque sin significación estadística al ser comparada con las otra modalidad.

Tabla 29. Sentido del cambio del estadio T

Sentido cambio de estadio T	Tipo de RM (n,%)		
	RM (n=114)	RMc (n=57)	RMmp (n=57)
<b>Igual</b>	23(20,2%)	14(24,6%)	9(15,8%)
<b>Aumento</b>	81(71,1%)	37(64,9%)	44(77,2%)
<b>Disminución</b>	10(8,8%)	6(10,5%)	4(7,0%)

n=114; Pearson Chi cuadrado  $p=0,351$

Los datos de la tabla 29 quedan representados en las siguientes gráficas.

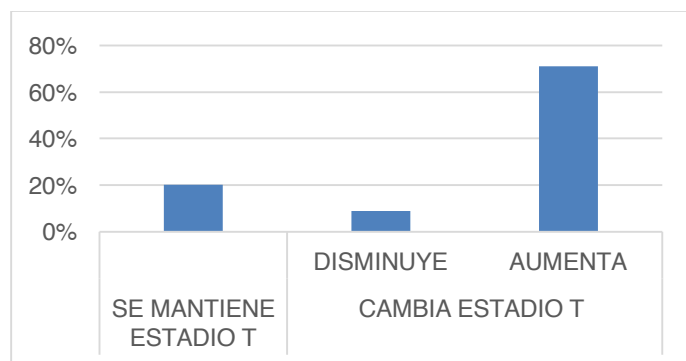


Gráfico 1. Efecto de la RM sobre el cambio de estadio T

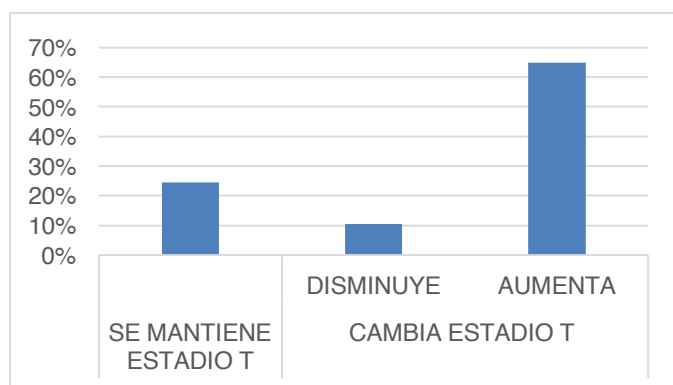


Gráfico 2. Efecto de la RMc sobre el estadio T

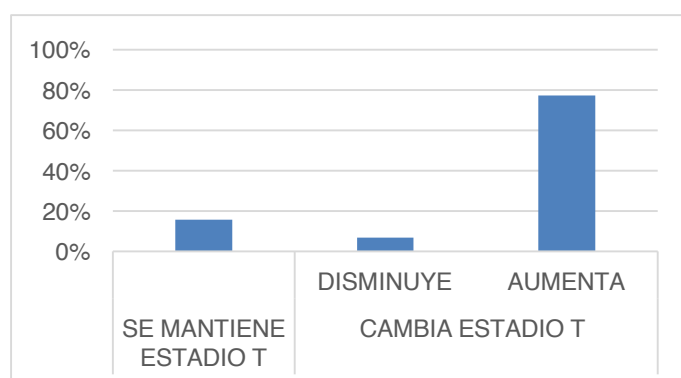


Gráfico 3. Efecto de la RMmp sobre el estadio T

#### 5.4.5. Migración de estadio T tras RM considerando individualmente los estadios clínicos iniciales

Se analizó el comportamiento de cada estadio T clínico determinado sin considerar la RM (cT) y tras el estudio de RM (rmT). El análisis individual por estadio T

se plantea solamente descriptivo. La tabla 30 muestra estadio por estadio el cambio (“migración”) observado tras el estudio de RM.

Tabla 30. Migración de estadio T tras cualquier tipo de RM

Estadio T (n,%)	rmT1c	rmT2a	rmT2b	rmT2c	rmT3a	rmT3b	rmT4
<b>cT1c</b>	12(17,1%)	14(20%)	13(18,6%)	16(22,9%)	8(11,4%)	7(10,0%)	0(0,0%)
<b>cT2a</b>	0(0,0%)	5(35,7%)	3(21,4%)	1(7,1%)	1(7,1%)	4(28,6%)	0(0,0%)
<b>cT2b</b>	2(10,0%)	3(15,0%)	0(0,0%)	7(35,0%)	7(35,0%)	1(5,0%)	0(0,0%)
<b>cT2c</b>	0(0,0%)	0(0,0%)	1(100,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)
<b>cT3a</b>	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	1(50,0%)	1(50,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)
<b>cT3b</b>	2(50,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	2(50,0%)	0(0,0%)
<b>cT4</b>	1(33,3%)	0(0,0%)	0(0,0%)	1(33,3%)	0(0,0%)	0(0,0%)	1(33,3%)

n=114

Los datos en las casillas aparecen como n(%). El porcentaje se establece sobre el total de pacientes por estadio T preRM. La diagonal principal, resaltada en azul, muestra los pacientes en que el estadiaje clínico T coincide con el resultante de la RM (donde se observó concordancia entre el estadiaje T clínico y el estadiaje por RM). Las casillas por fila muestran el desplazamiento del estadio.

Gráficamente:

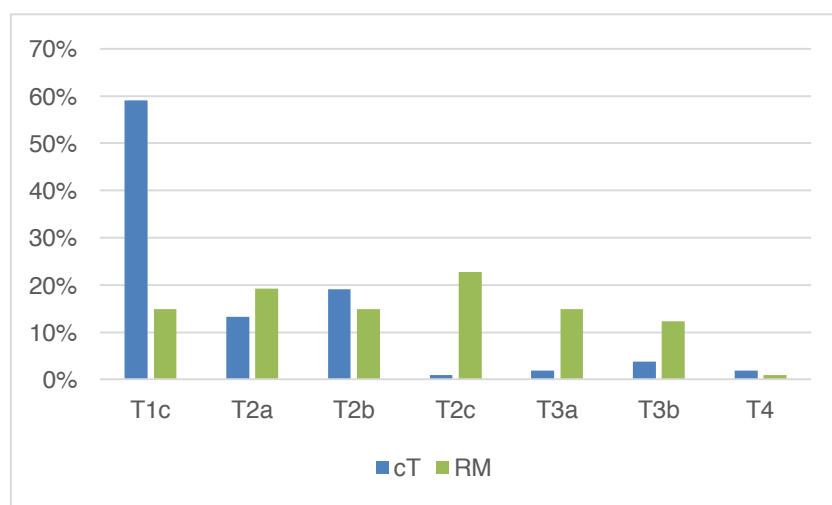


Gráfico 4. Cambio de estadio T tras evaluación con RM

Las siguientes tablas muestran la migración a otros estadios tras RMc (Tabla 31) y tras RMmp (Tabla 32).

Tabla 31. Migración de estadio T tras RMc

Estadio T (n,%)	rmT1c	rmT2a	rmT2b	rmT2c	rmT3a	rmT3b	rmT4
<b>cT1c</b>	8(22,9%)	9(25,7%)	1 (2,9%)	5(14,3%)	6(17,1%)	6(17,1%)	0(0,0%)
<b>cT2a</b>	0(0,0%)	2(33,3%)	1(16,7%)	0(0,0%)	1(16,7%)	2(33,3%)	0(0,0%)
<b>cT2b</b>	2(22,2%)	1(11,1%)	0(0,0%)	3(33,3%)	3(33,3%)	0(0,0%)	0(0,0%)
<b>cT3a</b>	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	1(100,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)
<b>cT3b</b>	1(33,3%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	2(66,7%)	0(0,0%)
<b>cT4</b>	1(33,3%)	0	0	1(33,3%)	0	0	1(33,3%)

n=57

Gráficamente:

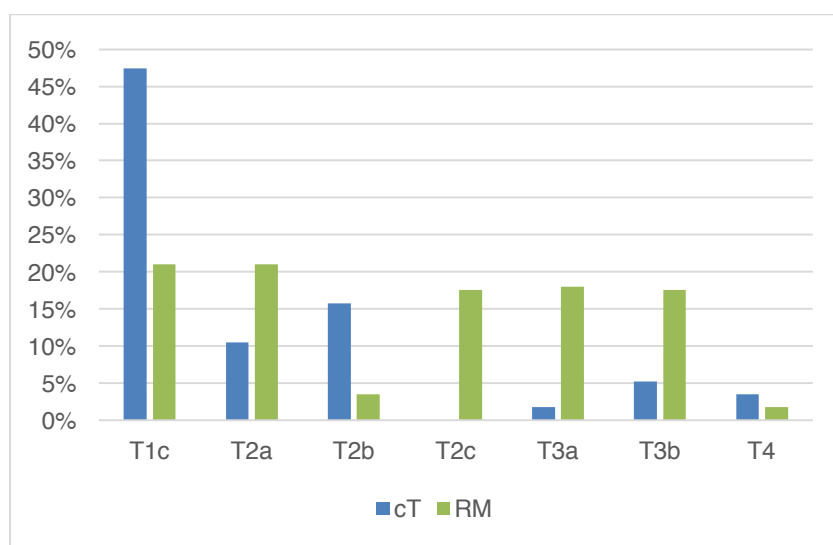


Gráfico 5. Cambio de estadio T tras evaluación con RMc

Tabla 32. Migración de estadio T tras RMmp

Estadio T (n,%)	rmT1c	rmT2a	rmT2b	rmT2c	rmT3a	rmT3b
<b>cT1c</b>	4(11,4%)	5(14,3%)	12(34,3%)	11(31,4%)	2(5,7%)	1(2,9%)
<b>cT2a</b>	0(0,0%)	3(37,5%)	2(25,0%)	1(12,5%)	0(0,0%)	2(25%)
<b>cT2b</b>	0(0,0%)	2(18,2%)	0(0,0%)	4(36,4%)	4(36,4%)	1(9,1%)
<b>cT2c</b>	0(0,0%)	0(0,0%)	1(100%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)
<b>cT3a</b>	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	1(100,0%)	0(0,0%)
<b>cT3b</b>	1(100,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)

n=57

Gráficamente:

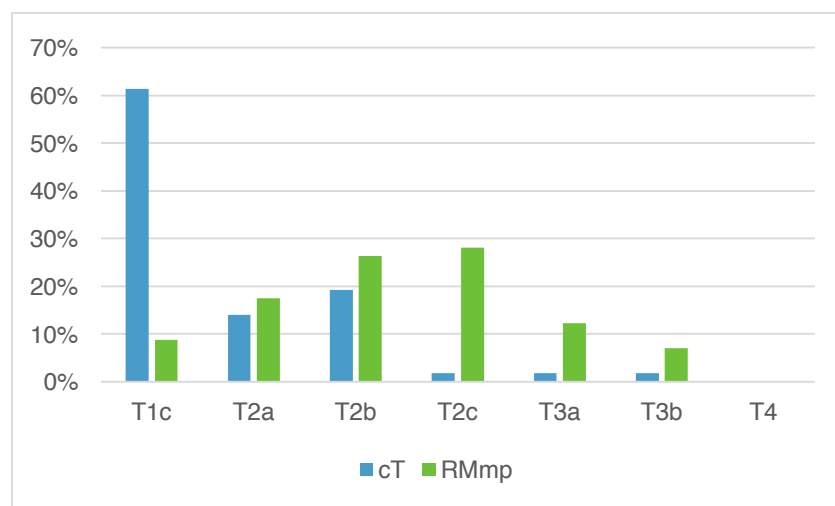


Gráfico 6. Cambio de estadio T tras evaluación con RMmp



#### 5.4.6. Análisis de migración de estadio T agrupados de acuerdo a su contribución al grupo de riesgo

Analizamos la migración de estadio T pero considerando agrupados los estadios T de acuerdo a su relación con el grupo de riesgo.

La agrupación fue por tanto la siguiente:

- T asociado al grupo de Riesgo Bajo (T RB): Incluye T1c-T2a
- T asociado al grupo de Riesgo Intermedio (T RI): Incluye T2b-T2c
- T asociado al grupo de Riesgo Alto (T RA): Incluye T3a-T3c-T4

Las siguientes tablas (33 , 34 y 35) relacionan el estadio clínico T agrupado según su relación con el grupo de riesgo con el porcentaje de pacientes agrupados con el mismo criterio tal como se definen una vez realizada RM. Esta agrupación es una medida de la contribución al grupo de riesgo y su variación es, por tanto, de interés.

Tabla 33. Variación tras RM del estadio T agrupado según su relación con el grupo de riesgo

T agrupado por riesgo		rmT RB	rmT RI	rmT RA	Total T clínico
cT RB	n	31	33	20	
	% T clínico	36,9%	39,3%	23,8%	84(73,7%)
	% T RM	79,5%	76,7%	62,5%	
cT RI	n	5	8	8	
	% T clínico	23,8%	38,1%	38,1%	21(18,4%)
	% T RM	12,8%	18,6%	25,0%	
cT RA	n	3	2	4	
	% T clínico	33,3%	22,2%	44,4%	9(7,9%)
	% T RM	7,7%	4,7%	12,5%	
Total T RM		39(34,2%)	43(37,7%)	32(28,1%)	114(100,0%)

P=0,000; test McNemar-Bowker

Notas: % T clínico: sobre el total con estadificación clínica, % T RM: sobre el total con estadificación por RM). Se señalan en azul las casillas diagonales donde hay coincidencia entre ambos tipos de estadificación. Se resalta en colores similares los valores totales por tipo de estadificación para cada uno de los grupos por estadio T agrupado según riesgo (% expresado sobre el total de 114 pacientes.

Tabla 34. Variación tras la RMc del estadio T agrupado según su relación con el grupo de riesgo

T por riesgo		rmT RB	rmT RI	rmT RA	Total T clínico
	n	19	7	15	
cT RB	% T clínico	46,3%	17,1%	36,6%	41(71,9%)
	% T RM	79,2%	58,3%	71,4%	
	n	3	3	3	
cT RI	% T clínico	33,3%	33,3%	33,3%	9(15,8%)
	% T RM	12,5%	25,0%	14,3%	
	n	2	2	3	
cT RA	% T clínico	28,6%	28,6%	42,9%	7(12,3%)
	% T RM	8,3%	16,7%	14,3%	
Total TRM		24(42,1%)	12(21,1%)	21(36,8%)	57(100,0%)

Test McNemar-Bowker, p=0,008

Tabla 35. Variación tras la RMmp del estadio T agrupado según su relación con el grupo de riesgo

T por riesgo		rmT RB	rmT RI	rmT RA	Total T clínico
	n	12	26	5	
cT RB	% T clínico	27,9%	60,5%	11,6%	43(75,4%)
	% T RM	80,0%	83,9%	45,5%	
	n	2	5	5	
cT RI	% T clínico	16,7%	41,7%	41,7%	12(3,5%)
	% T RM	13,3%	16,1%	45,5%	
	n	1	0	1	
cT RA	% T clínico	50,0%	0,0%	50,0%	2(3,5%)
	% T RM	6,7%	0,0%	9,1%	
Total TRM		15(26,3%)	31(54,4%)	11(19,3%)	57(100,0%)

test McNemar-Bowker, p=0,000

Los diagramas 2, 3 y 4 representan visualmente el movimiento de los pacientes en cuanto a T agrupado por riesgo según tipo de RM. Las flechas rojas indican la transición a estadios T asociados a un grupo de riesgo superior tras la evaluación con RM. Las flechas verdes indican el descenso de estadio T asociados a grupos de riesgo

inferiores. Encima de las flechas se indican el número de pacientes y el porcentaje sobre el total.

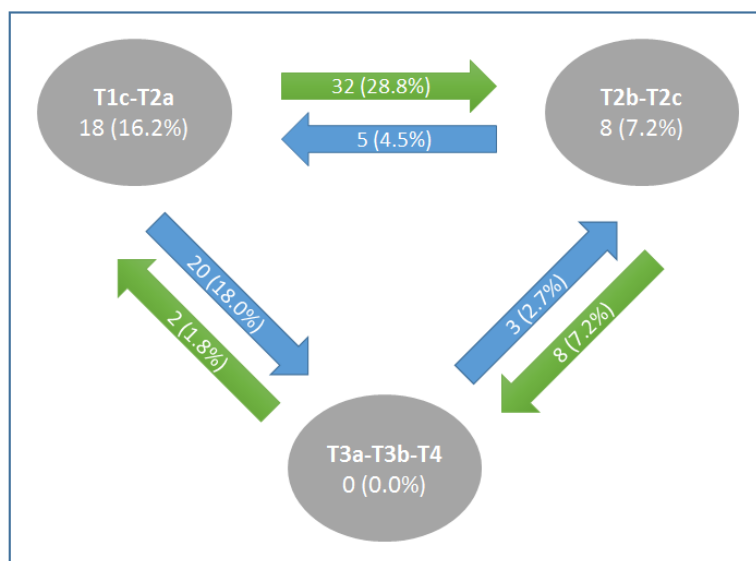


Diagrama 2. Migraciones de estadio T (agrupados por grupo de riesgo) tras RM.

Porcentajes sobre un total de 111 pacientes evaluables. Se excluyen los pacientes que mantuvieron el mismo estadio (15; 13,5%), el valor dentro del círculo son movimientos de estadio T correspondientes al mismo grupo de riesgo.

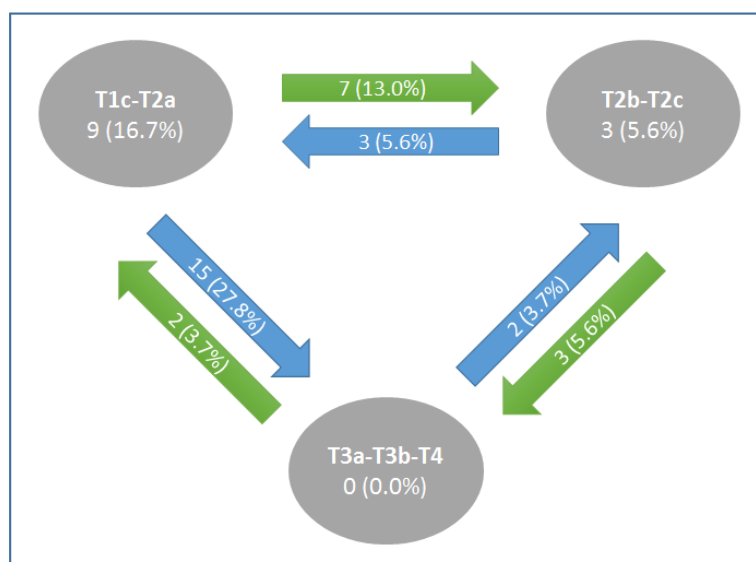


Diagrama 3. Migraciones de estadio T (agrupados por grupo de riesgo) tras RMc

Porcentajes sobre un total de 54 pacientes evaluables. Se excluyen los pacientes que mantuvieron el mismo estadio (10; 18,5%), el valor dentro del círculo son movimientos de estadio T correspondientes al mismo grupo de riesgo.

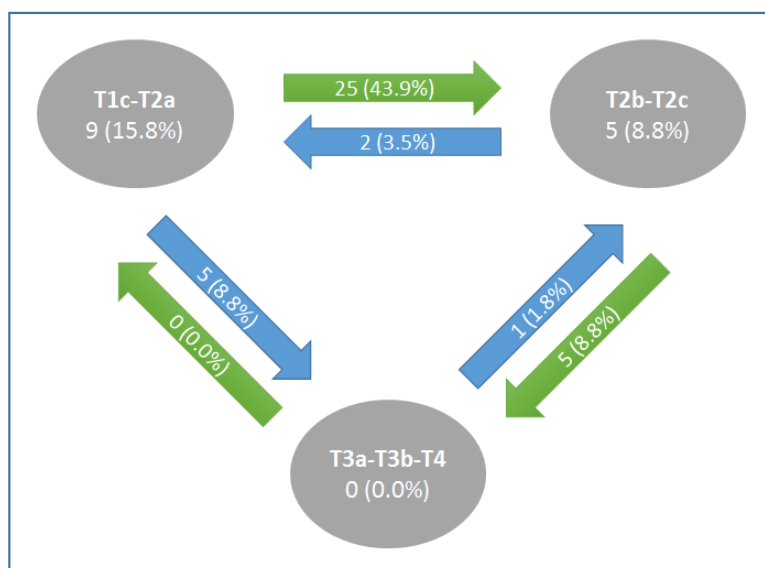


Diagrama 4. Migraciones de estadio T (agrupados por grupo de riesgo) tras RMmp

Porcentajes sobre un total de 57 pacientes evaluables. Se excluyen los pacientes que mantuvieron el mismo estadio, el valor dentro del círculo son movimientos de estadio T correspondientes al mismo grupo de riesgo.

#### 5.4.7. Cambio en el grupo de riesgo tras RM

##### 5.4.7.1. Cambio del grupo de riesgo como consecuencia de la aplicación de la RM de cualquier tipo

El efecto de la evaluación mediante cualquier tipo de RM sobre el grupo de riesgo se visualiza en la siguiente gráfica:

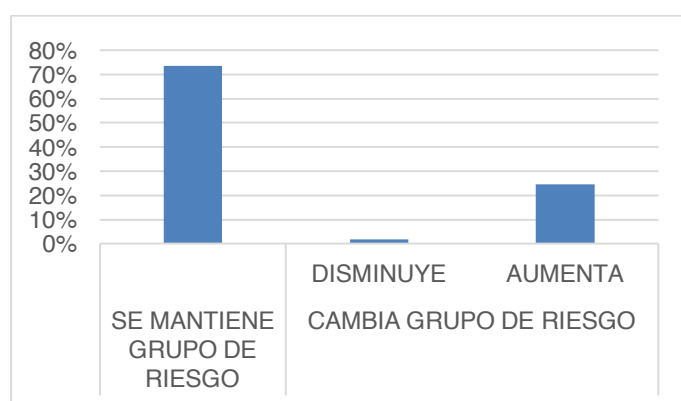


Gráfico 7. Variación del grupo de riesgo tras RM

Los datos obtenidos en cuanto a la migración de grupo de riesgo tras la aplicación de cualquier tipo de RM se muestran en la tabla 36.

Los porcentajes mostrados se refieren respecto al total del grupo de riesgo inicial (leyéndolos por filas).

Respecto al total de pacientes estudiados (114) se observó un aumento de grupo de riesgo de cualquier tipo en 28 pacientes (24,6%) mientras que disminuyó el grupo de riesgo en 3 pacientes (2,6%). Estos resultados son estadísticamente significativos.

Tabla 36. Cambio en el grupo de riesgo tras el estudio con RM de cualquier tipo

	rmRB	rmRI	rmRA	Total
<b>cRB</b>	14	10	8	32
<b>% sin RM</b>	43,8%	31,2%	25%	100%
<b>cRI</b>	3	34	10	47
<b>% sin RM</b>	6,4%	72,3%	21,3%	100%
<b>cRA</b>	0	0	35	35
<b>% sin RM</b>	0%	0%	100%	100%

n= 114; McNemar-Bowker, p= 0,000; coeficiente de concordancia Kappa 0,586

La siguiente gráfica resume visualmente las variaciones observadas en la tabla previa.

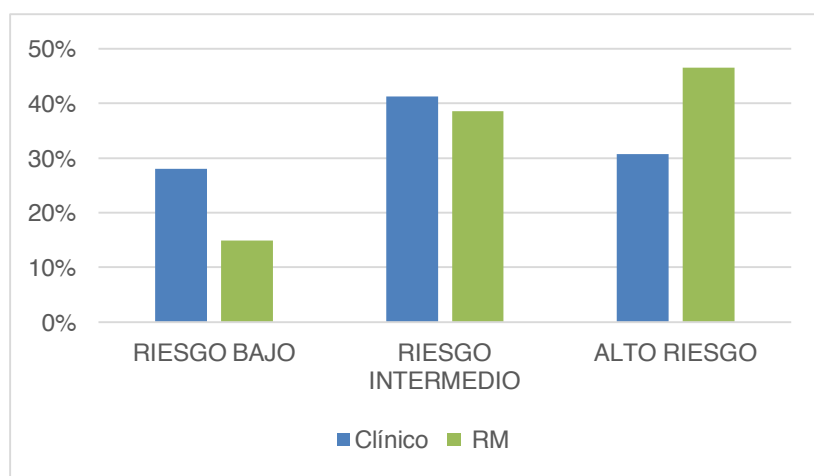


Gráfico 8. Comparación para cada grupo de riesgo del comportamiento antes y después de RM

A continuación se analizan por separado la contribución de cada tipo de RM a la definición del grupo de riesgo.

#### 5.4.7.2. Cambio en el grupo de riesgo tras el estudio de RMc

El efecto de la evaluación mediante RMc sobre el grupo de riesgo se visualiza en la siguiente gráfica:

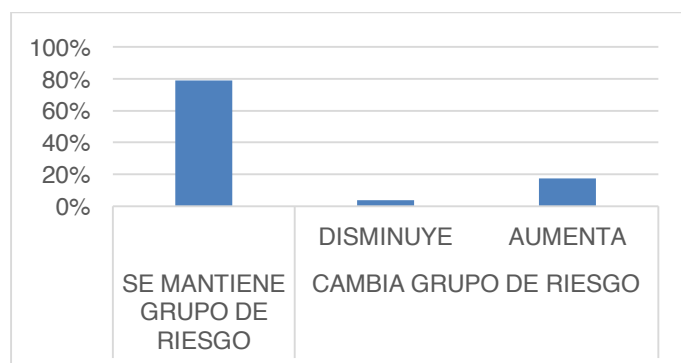


Gráfico 9. Variación del grupo de riesgo tras RMc

En las siguientes tablas se muestran tanto los porcentajes sobre el total de cada grupo de riesgo inicial (filas) como los porcentajes entre el grupo de riesgo obtenido posterior a la RMc o RMmp.

Analizada la variación grupo de riesgo entre los 57 pacientes que fueron evaluados mediante RMc (Tabla 37) se encontró un incremento del grupo de riesgo en 10 pacientes (17,5%). Se produjo reducción en el grupo de riesgo tras RMc en 2 pacientes (3,5%). Este resultado tiene significación estadística.

Tabla 37. Cambio en el grupo de riesgo tras la el estudio con RMc

	rmRB	rmRI	rmRA	Total
<b>cRB</b>	6	0	4	10
<b>% sin RM</b>	60%	0%	40,0%	100%
<b>% con RM</b>	75,0%	0%	11,4%	17,5%
<b>cRI</b>	2	14	6	22
<b>% sin RM</b>	9,1%	63,6%	27,3%	100%
<b>% con RM</b>	25,0%	100,0%	17,1%	38,6%
<b>cRA</b>	0	0	25	25

% sin RM	0%	0%	100%	100%
% con RM	0%	0%	71,4%	43,9%
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>14</b>	<b>35</b>	<b>57</b>
% sin RM	14,0%	24,6%	61,4%	100%
% con RM	100%	100%	100%	100%

n=57; McNemar-Bowker, p=0,007; coeficiente de concordancia kappa 0,656

La siguiente gráfica resume visualmente las variaciones observadas en la tabla previa.

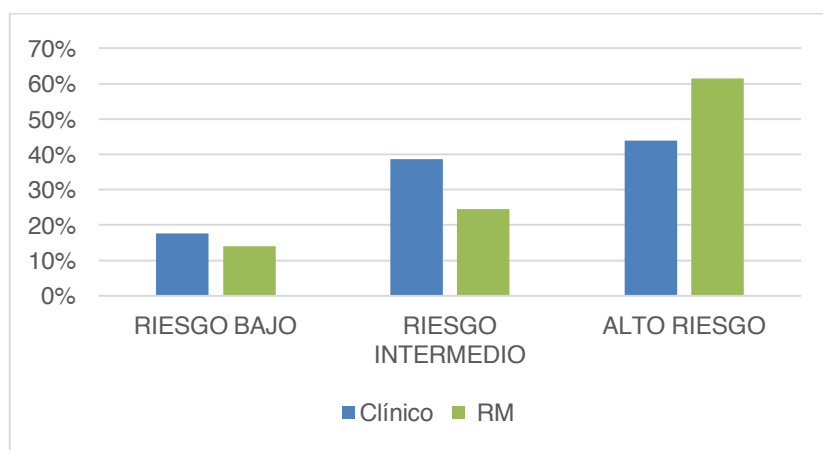


Gráfico 10. Comparación para cada grupo de riesgo del comportamiento antes y después de RMc

#### 5.4.7.3. Cambio del grupo de riesgo tras la RMmp

El efecto de la evaluación mediante RMmp sobre el grupo de riesgo se visualiza en la siguiente gráfica:

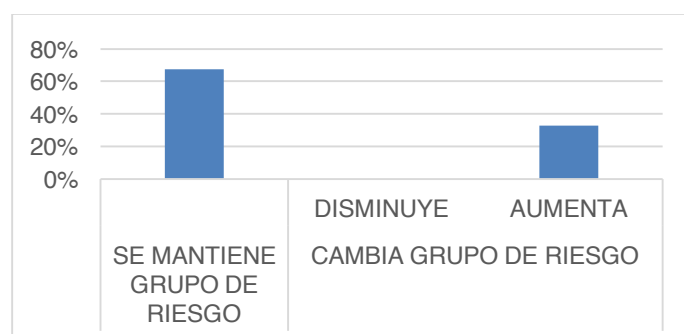


Gráfico 11. Variación del grupo de riesgo tras RMmp

Similar análisis se aplicó a los 57 pacientes válidos para análisis de grupo de riesgo a los que se estudió con RMmp (tabla 38). De ellos tras la RMmp migraron a un grupo de riesgo superior 18 pacientes (31,6%) mientras que sólo un paciente redujo su grupo de riesgo (1,7%). También este resultado es significativo estadísticamente.

Tabla 38. Cambio en el grupo de riesgo tras el estudio con RMP

	rmRB	rmRI	rmRA	Total
<b>cRB</b>	8	10	4	22
<b>% sin RM</b>	36,4%	45,5%	18,2%	100%
<b>% con RM</b>	88,9%	33,3%	22,2%	38,6%
<b>cRI</b>	1	20	4	25
<b>% sin RM</b>	4%	80%	16%	100%
<b>% con RM</b>	11,1%	66,7%	22,2%	43,9%
<b>cRA</b>	0	0	10	10
<b>% sin RM</b>	0%	0%	100%	100%
<b>% con RM</b>	0%	0%	55,6%	17,5%
<b>Total</b>	9	30	18	57
<b>% sin RM</b>	15,8%	52,6%	31,6%	100%
<b>% con RM</b>	100%	100%	100%	100%

n=57; McNemar-Bowker, p= 0,002; coeficiente de concordancia Kappa 0,586

La siguiente gráfica resume visualmente las variaciones observadas en la tabla previa.

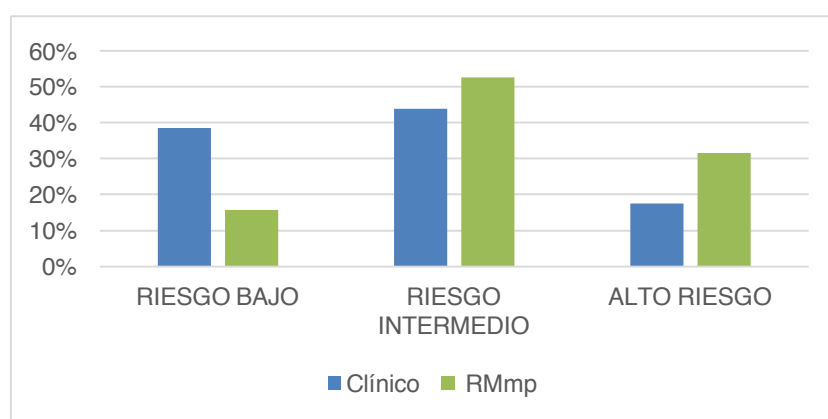


Gráfico 12. Comparación para cada grupo de riesgo del comportamiento antes y después de RMmp



## 5.5. EFECTOS DE LA APLICACIÓN DE LA RM SOBRE LA DECISIÓN DE TRATAMIENTO

### 5.5.1. Variación de la propuesta inicial de técnica de radioterapia tras los resultados de la RM

De los 114 pacientes estudiados se consideraron válidos para estudiar la decisión de tratamiento 112. Se recoge el tratamiento propuesto al paciente antes y después de la evaluación mediante RM de cualquier tipo. No es el tratamiento finalmente realizado, que depende de otros factores incluida la preferencia del paciente.

Se consideraron tres tipos fundamentales de radioterapia:

- Braquiterapia de baja tasa (“low dose radiotherapy”, LDR)
- Combinación de radioterapia externa con LDR (RTE+LDR)
- RTE externa exclusiva (sin LDR por riesgo de extensión extraprostática, RTE).  
Incluye radioterapia a próstata y vesículas seminales y puede incluirse la intención o no de tratar los ganglios pélvicos.

Aunque en general en todos los grupos y tanto para RMc como para RMmp hay cambios en el tipo de tratamiento propuesto al paciente. Los porcentajes que aparecen se refieren a los pacientes según el tratamiento inicialmente propuesto (filas)

La tabla 39 muestra el número de pacientes del total evaluable (112) cuyo tratamiento radioterápico experimentó una variación que implicaba un aumento en el estadio T o en el grupo de riesgo y que se reflejó en la necesidad de introducir la RTE o dejar esta opción como exclusiva contraindicándose la braquiterapia. En estas circunstancias estuvieron 23 pacientes (20,5%). En 37 pacientes (33,0%) se redujo la necesidad de emplear RTE o fue posible introducir la braquiterapia.

Tabla 39. Variación en la decisión de técnicas radioterápicas como resultado de la aplicación de RM

pre RM	post RM (n,%)			
	LDR	RTE+LDR	RTE	Total
<b>LDR</b>	16(59,3%)	9(33,3%)	2(7,4%)	27(100,0%)
<b>RTE+LDR</b>	15(29,4 %)	24(47,1%)	12(23,5%)	51(100,0%)
<b>RTE</b>	2(5,9%)	20(58,8%)	12(35,3%)	34(100,0%)
<b>Total</b>	33	53	26	112

Prueba de McNemar-Bowker, p=0,321

La tabla 40 muestra el mismo tipo de resultado en el grupo sometido a RMc. Aumenta el tratamiento en cuanto a necesidad u obligación de empleo de RTE en 14 pacientes (24,6%) mientras que 16 pacientes (28%) se excluyó la necesidad de RTE o fue posible añadir la braquiterapia. Los resultados no mostraron significación estadística.

Tabla 40. Variación en la decisión de técnicas radioterápicas como resultado de la aplicación de la RMc

pre RM	post RMc (n,%)			
	LDR	RTE+LDR	RTE	Total
<b>LDR</b>	8(66,7%)	2(16,7%)	2(16,7%)	12(100,0%)
<b>RTE+LDR</b>	3(11,5%)	13(50,0%)	10(38,5%)	26(100,0%)
<b>RTE</b>	0(0,0%)	13(68,4%)	10(31,6%)	26(100,0%)
<b>Total</b>	11	28	18	57

Prueba de McNemar-Bowker, p=0,459

La tabla 41 muestra la variación en cuanto a RTE o braquiterapia, similar a la previa en el grupo sometido a RMmp. El tratamiento introduce RTE o excluye braquiterapia en 9 pacientes (16,4%) mientras que en 21 pacientes (38,2%) se excluyó la necesidad de RTE o fue posible añadir la braquiterapia. Tampoco se encontró significación estadística.

Tabla 41. Variación en la decisión de técnicas radioterápicas como resultado de la aplicación de la RMmp

pre RMmp	post RMmp			Total
	LDR	RTE+LDR	RTE	
<b>LDR</b>	8(53,3%)	7(46,7%)	0(0,0%)	15
<b>RTE+LDR</b>	12(48%)	11(44,0%)	2(8,0%)	25
<b>RTE</b>	2(13,3%)	7(46,7%)	6(40,0%)	15
<b>Total</b>	22	25	8	55

Prueba de McNemar-Bowker,  $p=0,107$

Se analizan ahora los datos en relación a la técnica de tratamiento en términos de posibilidad o contraindicación de braquiterapia o de necesidad de radioterapia externa (Tabla 42; LDR: braquiterapia de baja tasa basada en semillas de I125. RTE: radioterapia externa. IMPIDE: significa que la RM aporta información que contraindica de manera absoluta o relativa o prevé dificultad en cuanto a la realización de la braquiterapia de semillas)

El total de pacientes en los que se pudo evaluar la decisión es inferior al total de pacientes con RM incluidos en este estudio ( $n=109$ ) debido a razones clínicas que introducían manejos atípicos en los pacientes excluidos de este análisis de tipo de tratamiento propuesto (rescates basados en braquiterapia LDR).

Tabla 42. Cambio, tras RM, en la decisión de tratamiento radioterápico considerado como posibilidad o no de braquiterapia o necesidad de introducir radioterapia externa.

Tratamiento radioterápico	Tipo de RM (n,%)		
	RM	RMc	RMmp
<b>Permite LDR</b>	77(70,6%)	36(63,2%)	41(78,8%)
<b>Impide LDR</b>	30(27,5%)	19(33,3%)	11(21,2%)
<b>Introduce RTE</b>	2(1,8%)	2(3,5%)	0(0,0%)

Pearson  $\chi^2$ ,  $p=0,120$

### 5.5.2. Variación del volumen de tratamiento como consecuencia de la evaluación con RM

La tabla 43 recoge los datos referente a este aspecto del problema (VVSS: vesículas seminales). Las casillas coloreadas de manera similar resaltan la distribución de un mismo volumen de tratamiento antes (filas) y después (columnas) de la RM. Las sombreadas en azul corresponden a las concordantes. Todos los porcentajes se expresaron para más claridad en relación al total de pacientes (114).

Se observa que en un total de 23 pacientes (20,2%) experimentaron un incremento en el CTV, mientras que 12 pacientes (10,5%) redujeron su CTV. Estos resultados fueron estadísticamente significativos.

Tabla 43. Variación de la decisión de volumen de tratamiento tras RM

Volumen de tratamiento pre RM	Volumen de tratamiento post RM			
	Próstata	Próstata + VVSS	Próstata + VVSS + pelvis	Total pre RM
<b>Próstata</b>	17(14,9%)	7(6,1%)	7(6,1%)	31(27,2%)
<b>Próstata + VVSS</b>	11(9,6%)	27(23,7%)	9(7,9%)	47(41,2%)
<b>Próstata + VVSS + pelvis</b>	0(0,0%)	1(0,9%)	35(30,7%)	36(31,6%)
<b>Total post RM</b>	28(24,6%)	35(30,7%)	51(44,7%)	114(100,0%)

n=114; McNemar-Bowker, p=0,003

Cuando se analizan de manera independiente los datos provenientes de los pacientes estudiados con RMc (n=57, tabla 44) se observa que en un total de 8 pacientes (14,0%) experimentaron un incremento en el CTV, mientras que 6 pacientes (10,5%) redujeron su CTV. Estos resultados fueron también estadísticamente significativos.

Tabla 44. Variación de la decisión de volumen de tratamiento tras RMc

Volumen de tratamiento pre RMc	Volumen de tratamiento post RMc			
	Próstata	Próstata + VVSS	Próstata + VVSS + pelvis	Total pre RMc
Próstata	6(10,5%)	0(0,0%)	47,0%	10(17,5%)
Próstata + VVSS	5(8,8%)	12(21,1%)	47,0%	21(36,8%)
Próstata + VVSS + pelvis	0(0,0%)	1(1,8%)	25(43,9%)	26(45,7%)
<b>Total post RM</b>	<b>11(19,3%)</b>	<b>13(22,8%)</b>	<b>33(57,9%)</b>	<b>57(100,0%)</b>

n=57; McNemar-Bowker, p=0,013

La tabla 45 muestra el mismo análisis para los datos provenientes de los pacientes estudiados con RMp (57) se observa que en un total de 15 pacientes (26,3%) experimentaron un incremento en el CTV, mientras que 6 pacientes (10,5%) redujeron su CTV. Estos resultados fueron también estadísticamente significativos.

Tabla 45. Variación de la decisión de volumen de tratamiento tras RMmp

Volumen de tratamiento pre RMmp	Volumen de tratamiento post RMmp			
	Próstata	Próstata + VVSS	Próstata + VVSS + pelvis	Total pre RMmp
Próstata	11(19,3%)	7(12,3%)	3(5,3%)	21(36,8%)
Próstata + VVSS	6(10,5%)	15(26,3%)	5(8,8%)	26(45,6%)
Próstata + VVSS + pelvis	0(0,0%)	0(0,0%)	10(17,5%)	10(17,5%)
<b>Total post RM</b>	<b>17(29,8%)</b>	<b>22(38,6%)</b>	<b>18(31,6%)</b>	<b>57(100,0%)</b>

n=57; McNemar-Bowker, p=0,044

Comparando las tablas 44 y 45 se observa que la mayor contribución al aumento del CTV proviene de los pacientes estudiados con RMmp.

### 5.5.3. Influencia de la evaluación mediante RM sobre la decisión de tratamiento de privación androgénica

Las siguientes tablas (46, 47 y 48) muestran esta el cambio en la decisión de hormonoterapia tras la RM agrupadas o por separado.

Tabla 46. Intención de TDA previo y posterior a RM

Intención de TDA pre RM*	Intención post RM (n,%)			
	NO	NEO	NEO-ADY	TOTAL
NO	42(36,8%)	4(3,5%)	9(7,9%)	55(48,2%)
NEO	4(3,5%)	14(12,3%)	7(6,1%)	25(21,9%)
NEO-ADY	0(0,0%)	0(0,0%)	34(29,8%)	34(29,8%)
TOTAL	46(40,4%)	18(15,8%)	50(43,9%)	114(100,0%)

McNemar-Bowker, p=0,001

\*neo: neoadyuvante; neo-ady: neoadyuvante-adyuvante; las casillas coloreadas de manera similar resaltan la distribución de un mismo tipo de tratamiento hormonal antes y después de la RM

Tabla 47. Intención de TDA previo y posterior a RMc

Intención de TDA pre RMc	Intención post RMc			
	NO	NEO	NEO-ADY	TOTAL
NO	12(21,1%)	2(3,5%)	5(8,8%)	19(33,3%)
NEO	1(1,8%)	8(14,0%)	5(8,8%)	14(24,6%)
NEO-ADY	0(0,0%)	0(0,0%)	24(42,1%)	24(42,1%)
TOTAL	13(22,8%)	10(17,5%)	34(59,6%)	57(100,0%)

McNemar-Bowker, p=0,016

Tabla 48. Intención de TDA previo y posterior a RMmp

Intención TDA pre RMmp	Intención post RMmp (n,%)			
	NO	NEO	NEO-ADY	TOTAL
NO	30(52,6%)	2(3,5%)	4(7,0%)	36(63,2%)
NEO	3(5,3%)	6(10,5%)	2(3,5%)	11(19,3%)
NEO-ADY	0(0,0%)	0(0,0%)	10(17,5%)	10(17,5%)
TOTAL	33(57,9%)	8(14,0%)	16(28,1%)	57(100,0%)

McNemar-Bowker, p= 0,102

## 5.6. ANÁLISIS DE FACTORES QUE PUEDEN INFLUIR EN UNA MAYOR PROBABILIDAD DE INCREMENTO DEL ESTADIO T TRAS EL ESTUDIO DE IMAGEN PROSTÁTICA CON RM

Se estudió la edad, el puntaje de Gleason, el volumen prostático, la presencia de PNI o PIN, el número de cilindros positivos y su porcentaje, los diferentes porcentajes de probabilidad aportados por las fórmulas de Roach (Roach M. 1993) o las Tablas de Partin actualizadas (Partin AW, et al. 2001): porcentaje de extensión extraprostática y de enfermedad órganos confinada.

### 5.6.1. Relación entre porcentaje de cilindros afectados y cambio del estadio T tras RM

Al analizar estos factores solamente el porcentaje de cilindros afectados mostró una relación significativa con la variación del estadio T tras RM. Los resultados se muestran en la Figura 6. El análisis tras aplicar una prueba ANOVA seguida de la prueba de Bonnferroni resultó significativo con una  $p=0,042$ .

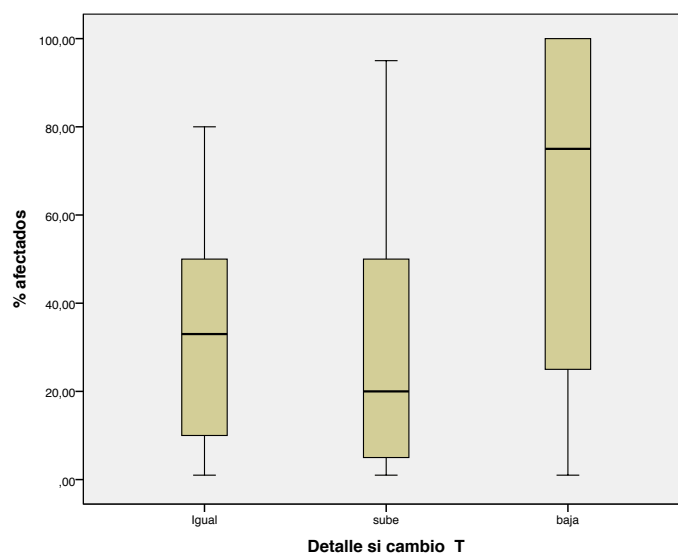


Gráfico 13. Porcentaje de cilindros afectados frente a T

Estos datos parecen indicar que es más probable que el estadio T suba tras RM en aquellos pacientes donde el porcentaje de afectación es menor. Por el contrario el rmT puede ser menor al cT si el porcentaje de afectación es menor.

El segundo caso es más difícil de interpretar. Debería esperarse que altos porcentajes de enfermedad en los cilindros más afectados se relacionen con datos similares en la RM (considerando la elevada afectación como un dato relacionado con una buena estadificación pre RM) o incluso con una mayor probabilidad de detectar lesiones significativas no detectables en TR o CT. Datos previos indican que 3 o más cilindros afectados se asocian con mayor probabilidad de detección de enfermedad extraprostática (Cornud F, et al., 2002).

### 5.6.2. Relación entre el porcentaje de cilindros afectados y número de cilindros afectados con la coincidencia entre la localización por biopsia y la localización por RM

Se encuentra una relación significativa entre el porcentaje de cilindros afectados y la coincidencia entre la localización intraprostática por biopsia y la localización por RM (Figura 7,  $p=0,022$ ). Esto es un resultado coherente. La imagen de RMmp es más sensible cuanto más enfermedad exista en la próstata (carga tumoral, expresada por el porcentaje de cilindros afectados)

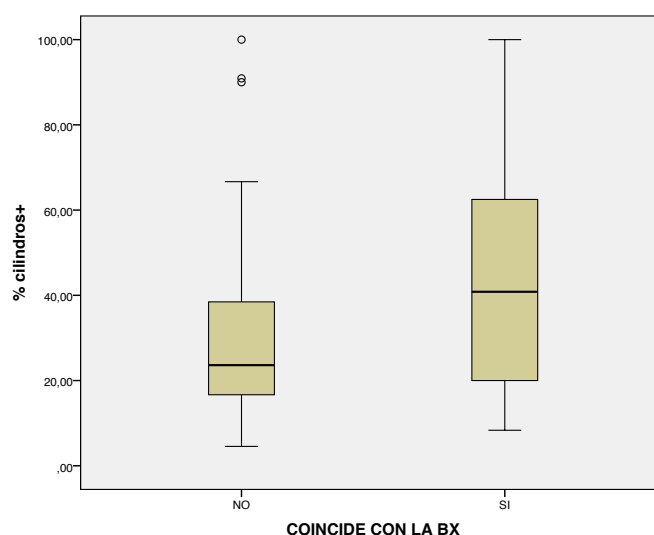


Gráfico 14. Porcentaje de cilindros afectados frente a la BX

También se encuentra una relación significativa entre el número total de cilindros afectados (positivos) y la coincidencia entre la localización intraprostática por biopsia y la localización por RM (Figura 8,  $p=0,012$ ). El argumento para este caso puede



ser similar al anterior: La imagen de RMmp es más sensible cuanto más enfermedad exista en la próstata (carga tumoral, expresada por el número de cilindros afectados).

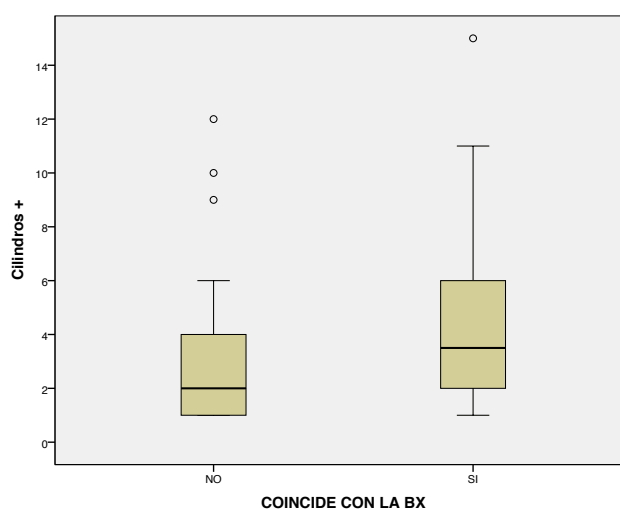


Gráfico 15. Número total de cilindros afectados frente a la BX

### 5.6.3. Relación entre la presencia de PIN y la variación de estadio tras RM

El 86,7% de todos los pacientes que presentaban PIN en las biopsias aumentaron su estadio T. En ausencia de PIN aumentaron de estadio T el 65,9% tras cualquier tipo de RM. Siempre que se reportó PIN en el informe AP fue de alto grado.

Estos resultados son significativos estadísticamente (Tabla 49).

Tabla 49. Relación entre la presencia de PIN y la variación de estadio T tras RM

Presencia de PIN	Comportamiento de estadio T tras la RM		
	No aumento	Aumento	Total
<b>No</b>	28(25%)	54(48,2%)	82
<b>Sí</b>	4(3,6%)	26(23,6%)	30

Prueba exacta de Fisher,  $p=0,035$

Tabla 50. Detalle de la variación de estadio T tras la aplicación de RM de cualquier tipo en relación a la presencia de PIN

Presencia de PIN*	Variación del T tras RM (n,%)			
	Igual T	Aumento del T	Descenso del T	Total
No	18(16,1%)	54(48,2%)	10(8,9%)	82(73,2%)
Sí	4(3,6%)	26(23,2%)	0(0,0%)	30(26,8%)
<b>Total</b>	22(19,6%)	80(71,4 %)	10(8,9%)	112(100,0%)

\*Incluye el descenso del T; Pearson  $\chi^2$ ,  $p=0,054$

Cuando se analizan por separado ambos tipo de RM los resultados no son estadísticamente significativos ni muestran tendencia.

#### 5.6.4. Relación entre la presencia de PNI y la variación de estadio tras RM

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la presencia de PNI y la variación de estadio tras RM (Tabla 51).

Tabla 51. Presencia de PNI y cambio de estadio T tras cualquier tipo de RM

Presencia de PNI	Variación del T tras RM (n,%)			
	Igual T	Aumento del T	Descenso del T	Total
No	19(16,8%)	67(59,3%)	6(5,3%)	92(81,4%)
Sí	3(2,6%)	14(12,4%)	4(8,8%)	21(3,5%)
<b>Total</b>	22(19,5%)	81(71,68%)	10(8,8%)	113(100,0%)

$p=0,176$

Sin embargo, cuando se analizan por separado se encuentran diferencias significativas en el grupo que se estudia con RM convencional (Tabla 52).

La representación en la tabla 52 incluye el porcentaje de variación según presencia o no de PNI (primera fila de porcentajes, se lee por filas) y la presencia o no de PNI entre cada grupo según su variación (segunda columna de porcentajes, se lee por columna)

Tabla 52. Presencia de PNI y cambio de estadio T tras RMc

Presencia de PNI	Variación del T tras RMc			
	Igual T	Aumento del T	Descenso del T	Total
<b>No</b>	13(23,2%)	33(58,9%)	3(5,4%)	49(87,5%)
<b>Sí</b>	0(0,0%)	4(7,1%)	3(5,4%)	7(12,5%)
<b>Total</b>	13(23,2%)	37(66,1%)	6(10,7%)	56(100,0%)

p=0,008

En cambio no se encontraron diferencias en los pacientes estudiados con RMmp, tal como se deduce del análisis estadístico de los datos mostrados en la tabla 53.

Tabla 53. Presencia de PNI y cambio de estadio T tras RMmp

Presencia de PNI	Variación del T tras RMc			
	Igual T	Aumento del T	Descenso del T	Total
<b>No</b>	6(10,5%)	34(59,7%)	3(5,3%)	43(75,4%)
<b>Sí</b>	3(5,3%)	10(17,5%)	1(1,7%)	14(24,6%)
<b>Total</b>	9(15,8%)	44(77,2%)	4(7,0%)	57(100,0%)

p= 0,797

Se analizó individualmente, estadio por estadio, si la presencia de PNI se relacionaba con el estadio T post RM pero no se encontró relación estadísticamente significativa ni se detectó tendencia.

### 5.6.5. Relación entre el Gleason de la biopsia y la variación del estadio T tras la evaluación de la próstata con RM

Tabla 54. Gleason medio estadio T tras RM

Gleason	Comportamiento de estadio T tras la RM		
	Igual	Aumento	Descenso
Gleason (medio $\pm$ SD)	6,83 $\pm$ 0,937	6,75 $\pm$ 0,814	7,7 $\pm$ 1,57

ANOVA,  $p=0,011$

Relación del Gleason en función del estadio T.

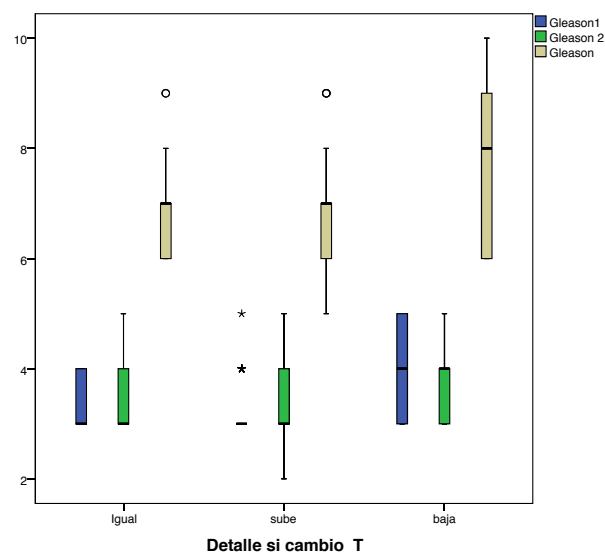


Gráfico 16. Gleason frente a T

El resto de variables estudiadas en las que se intentó establecer una relación con la probabilidad de obtener migración de estadio tras la RM resultaron no significativas. Los datos no se muestran.

## 5.7. ESTUDIO COMBINADO DE RM Y PET CT COLINA EN LA EVALUACIÓN DE POSIBLE RESCATE TRAS LA RECIDIVA BIOQUÍMICA TRAS RADIOTERAPIA Y BRAQUITERAPIA

Se presentan, como ejemplo de aplicación práctica de la RM en situaciones clínicas complicadas donde se requiere ubicación exacta para orientar biopsias y tratamiento, los datos provenientes de un grupo de pacientes en recidiva bioquímica a los que se les evaluó para posible rescate local. Todos estos casos disponen de confirmación histológica mediante biopsia transrectal o transperineal dirigida a la zona de alta sospecha identificada por la imagen combinada de RM y PET-CT colina.

Tabla 55. Estudio de recidivas: Datos basales y del primer tratamiento

# Caso	Edad (años)	PSA <sub>i</sub> (ng/ml)	Estadio T <sub>i</sub>	Gleason <sub>i</sub>	Grupo de Riesgo <sub>i</sub>	PSA nadir (si TDA n)	Dosis ptta (Gy)	Volumen	DA (meses)	PSA nadir (ng/ml)	T nadir (meses)
1	63	16,86	T3a	7 (4+3)	alto	16,86	76,0	Ptta + vvss + pelvis	24	0,51	16
2	72	5,96	T2b	8 (4+4)	alto	0,23	76,0	Ptta + vvss + pelvis	15	0,23	—
3	71	4,74	T2a	6 (3+3)	bajo	—	76,0	Ptta + vvss + pelvis	0	1,56	41
4	64	6,44	T1c	6 (3+3)	bajo	—	145,0	Ptta + vvss + pelvis	0	1,66	5

Tabla 56. Estudios de recidivas: Datos a la recidiva

# Caso	PSA <sub>r</sub> (ng/ml)	T <sub>r</sub> (meses)	Testosterona <sub>r</sub> (si TDA) (ng/ml)	PSADT (meses)	Estadio cTr	Loc TR
1	2,7	31	0,39	2,3	T1c	0
2	2,38	37	5,43	2,42	T1c	0
3	4,12	27	np	18,94	T2b	MD,AD
4	3,8	41	np	9,47	T1c	0

Tabla 57. Estudio de la recidiva

# Caso	PSA preimagen (ng/ml)	T/localiz. por PET COLINA	T/localiz. por RM (mp si multipara métrica)	Biopsia: Gleason	Biopsia: localiz./ Técnica	% de afectación de cilindros
1	2,75	T2b/LI	T2b/LI	9 (4+5)	LI/TP	77,8
2	3,02	T2b/LI	T2b/CI	7 (3+4)	MI-AI/TR	42,8
3	4,51	T2b/LD	T2b/LD (mp)	7 (3+4)	CI/TR	37,5
4	3,8	T2b/LI	rechaza RM	7 (3+4)	LI/TP	66,7

Tabla 58. Variación del Gleason en la rebiopsia orientada por imagen funcional o metabólica combinadas

# Caso	Gleason inicial			Gleason recidiva		
	1	2	total	1	2	total
Caso 1	4	3	7	4	5	9
Caso 2	4	4	8	3	4	7
Caso 3	3	3	6	3	4	7
Caso 4	3	3	6	3	4	7

(1: Gleason primario; 2: Gleason secundario)

Tabla 59. Resumen de los datos cuantitativos de interés en los pacientes con recidiva.

Caso	Tiempo a recidiva (meses)	PSA preimagen (ng/ml)	% de cilindros afectados
Caso 1	31	2,75	77,8
Caso 2	37	3,02	42,8
Caso 3	27,4	4,51	37,5
Caso 4	41	3,08	66,7
Media $\pm$ SD	34,1 $\pm$ 5,26	3,34 $\pm$ 0,69	56,2 $\pm$ 16,63

Imágenes representativas del estudio por imagen de la recidiva para cada uno de los casos estudiados.

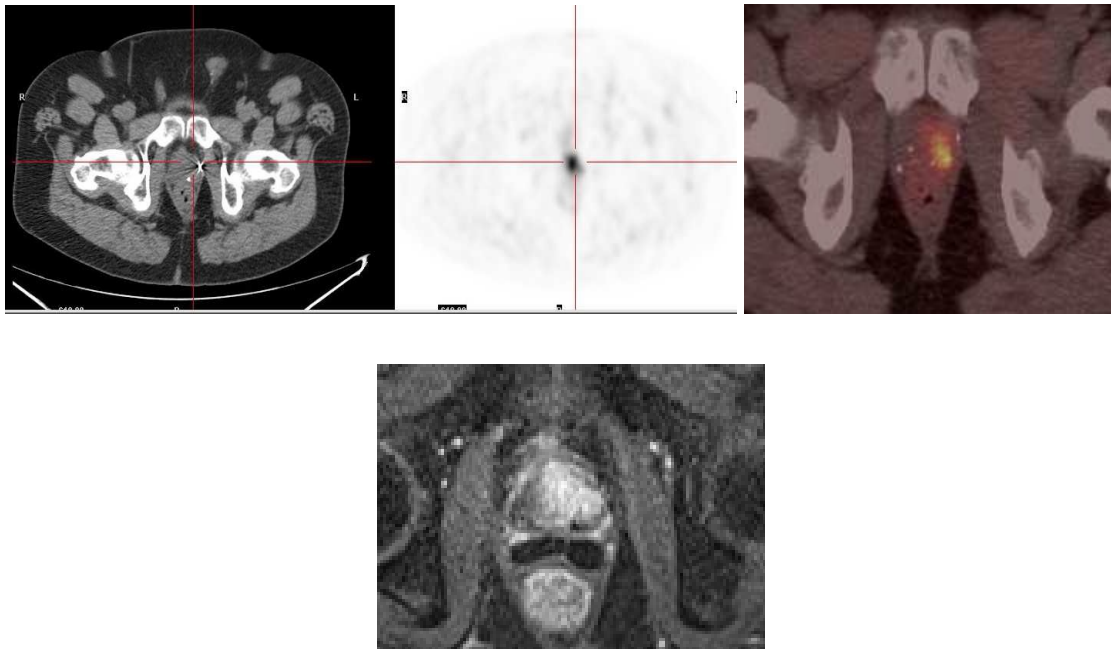


Figura 6. Caso1: Imágenes representativas de la localización de la recidiva en PET-CT (arriba) colina y RMmp (abajo)

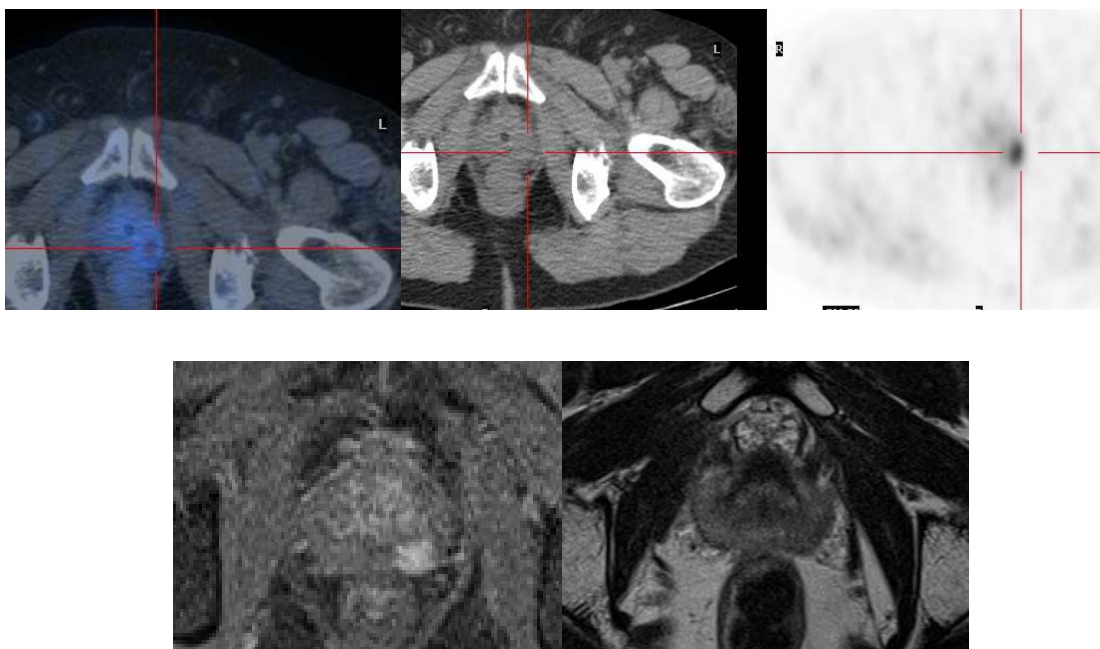


Figura 7. Caso2: Imágenes representativas de la localización de la recidiva en PET-CT colina (arriba) y RMmp (abajo)

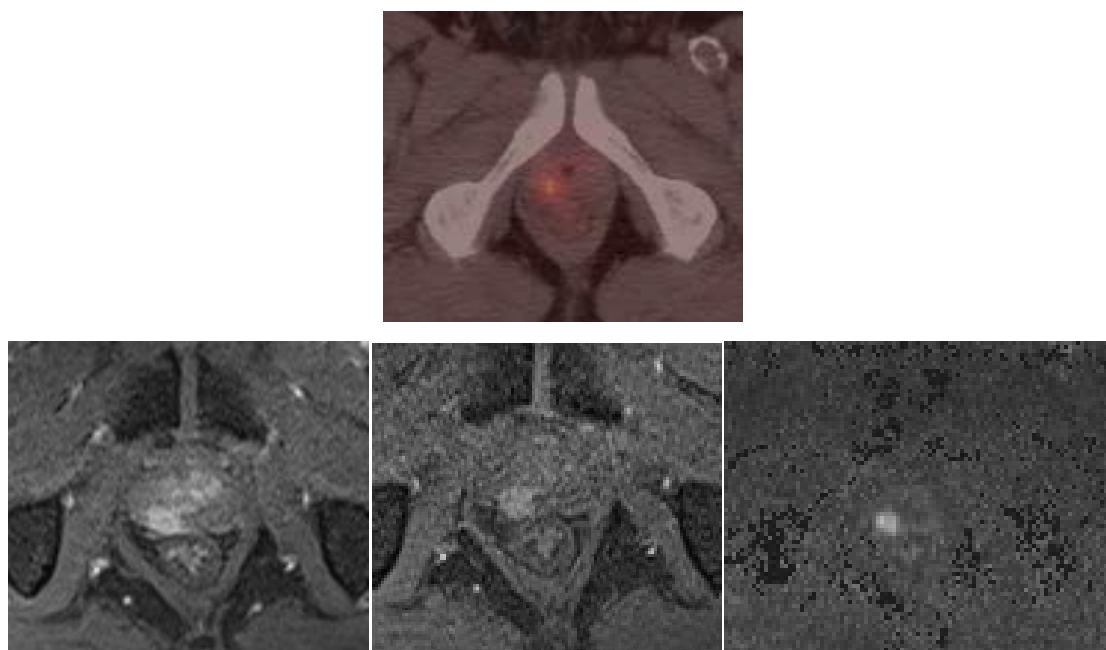


Figura 8. Caso3: Imágenes representativas de la localización de la recidiva en PET-CT colina (arriba) y RMmp (abajo)

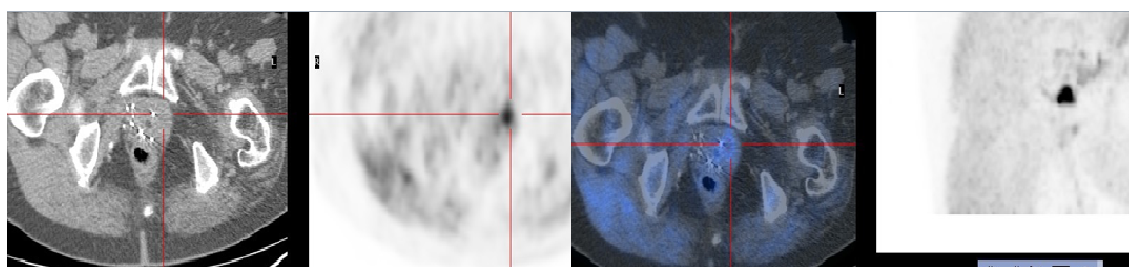


Figura 9. Caso 4: Imágenes representativas de la localización de la recidiva en PET-CT colina (evaluada imagen postimplante inicial cobertura completa, D90=112%).

Este paciente no cooperó durante la RMmp y hubo que suspender el estudio no siendo adecuadas las imágenes parciales obtenidas)

Tabla 60. Tratamiento radioterápico de rescate y resultado bioquímico (PSA)

Caso	Fecha rescate LDR	Volumen	Dosis (Gy)	TDA	Fecha última noticia	PSA (ng/ml)	Testosterona (ng/ml)
1	30-6-2011	próstata	145,0	Sí	30-9-2011	0,09	0,16
2	12-5-2010	próstata	145,0	No	20-10-2011	0,26	4,34
3	20-7-2011	próstata	145,0	No	np	np	np
4	22-9-2011	próstata parcial y vesículas	110,0 + 46,0	No	np	np	np



## 5.8. EJEMPLOS CON IMÁGENES REPRESENTATIVAS DE ESTUDIOS MÁS RECIENTES

Los siguientes ejemplos son algunos de los pacientes de CaP más recientes estudiados mediante de RMmp en fase avanzada de la curva de aprendizaje. Algún caso corresponde al estudio de correlación anatomo-radiológica (caso 5). Todos estos casos se estudiaron mediante RM de 3 Teslas. Algunos corresponden a los últimos casos considerados en este estudio.

### 5.8.1. Ejemplo 1 Varón de 72 años, remitido por urología para valoración de radioterapia

- 1- AP biopsia transrectal ecoguiada: Adenocarcinoma acinar de próstata Gleason 4+5=9, la neoplasia afecta en un 40% la región craneal izquierda y en un 5% la región craneal derecha (3 cilindros afectados de un total de 9). Hay presencia de PNI y de PIN de alto grado. El informe ecográfico no describe enfermedad pero si se considera sospechoso el TR.
- 2- Imagen de RMmp: La figura 10 muestra una imagen axial obtenida mediante secuencia T2 turbo espín eco (TSE) donde la flecha señala el área de afectación en la unión de las vesículas seminales. En esta secuencia las vesículas se observan habitualmente de color claro, las áreas de afectación son más oscuras.

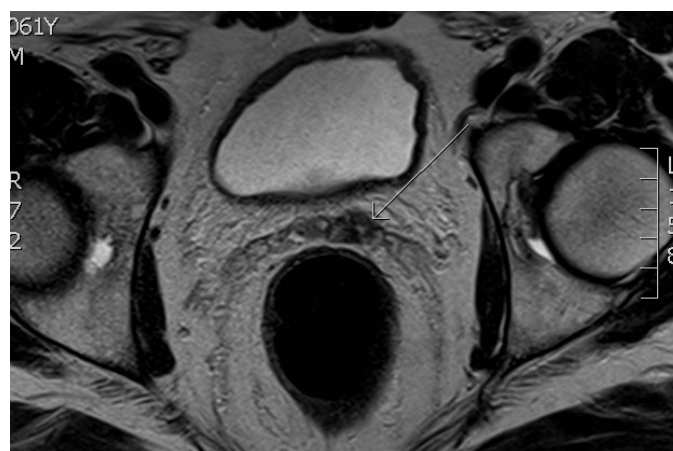


Figura 10. Ejemplo 1: Afectación de vesícula seminal

- 3- Imagen de RMmp: El estudio de contraste dinámico (T1-vibe) muestra una intensa captación de contraste en la zona periférica posterior izquierda sospechosa de malignidad. El radiólogo señala con un círculo blanco y una línea de puntos blancas dicha zona que será el área de interés (ROI) donde evaluará la curva de captación y de eliminación de contraste.

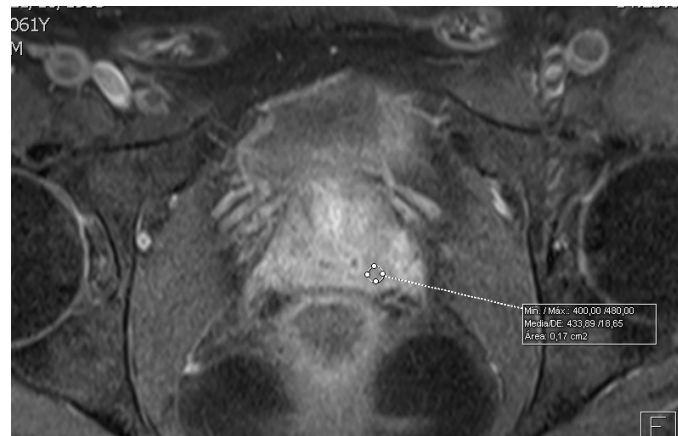


Figura 11. Ejemplo 1: Zona sospechosa a evaluar mediante estudio de contraste dinámico

- 4- Imagen de RMmp: En la continuación del estudio de contraste dinámico (T1-vibe) se detecta una rápida (aproximadamente dos minutos de la imagen anterior) e intensa captación de contraste en la zona periférica posterior izquierda sospechosa de malignidad. El radiólogo señala con un círculo rojo y una línea roja de puntos dicha zona que será el área de interés (ROI) donde evaluará la curva de captación y de eliminación de contraste.

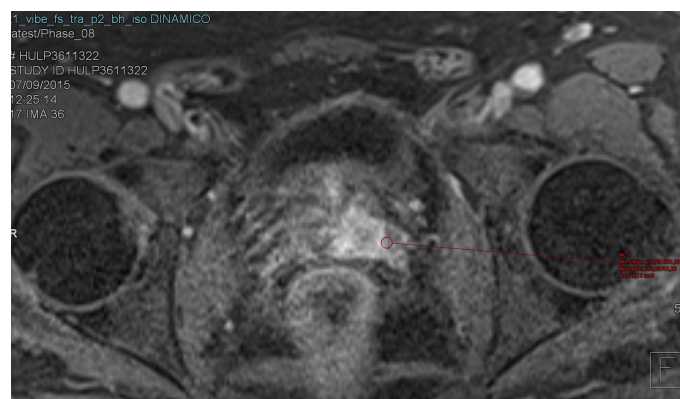


Figura 12. Ejemplo 1: Intensa captación de contraste en la zona sospechosa observada durante el estudio de contraste dinámico

Sin embargo la curva obtenida no le produce la típica captación rápida e intensa con lavado también rápido, de manera que no encuentra evidencia objetiva de presencia de malignidad significativa en dicha zona.

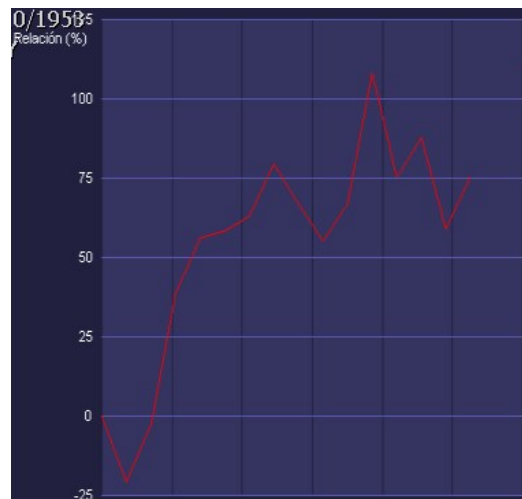


Figura 13. Ejemplo 1: Curva de contraste dinámico

- 5- La secuencia de difusión revela que el nódulo restringe significativamente la difusión (flecha).

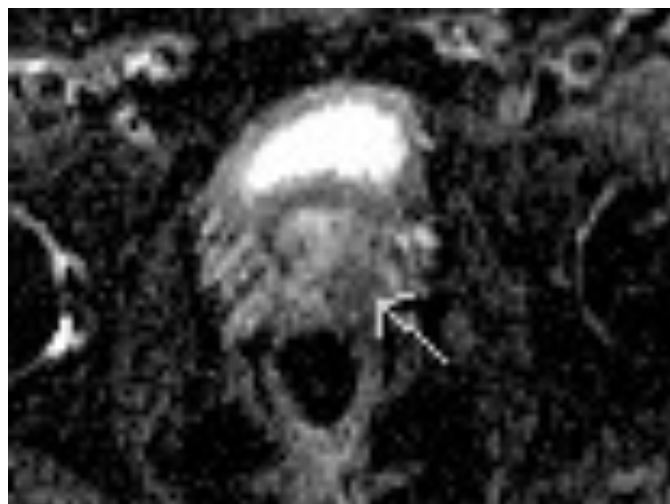


Figura 14. Ejemplo 1: Se observa una imagen axial representativa de la secuencia de difusión. La flecha señala el nódulo con hiposeñal sugestiva de restricción de la difusión

- 6- El estudio se concluye como: “Nódulo dominante de 16 mm de localización craneal en la base del LI, en la zona central posterior, con extensión a la vesícula seminal izquierda”. Hay relativa coincidencia con los resultados de la biopsia pero la RMmp revela más extensión del CaP.

### 5.8.2. Ejemplo 2: Varón de 71 años, remitido desde urología para valoración de tratamiento radioterápico

- 1- Resultado anatomo patológico de la biopsia transrectal ecoguiada: Región media izquierda y ápex izquierdo presencia de adenocarcinoma acinar de próstata patrón histológico combinado 3+4=7
- 2- Imagen de RMmp: En la secuencia T2-tse sagital se señala una zona sospechosa más caudal y periférica del lóbulo izquierdo prostático. Se describe como un área de hiposeñal en T2, redondeada, de 1,1 cm

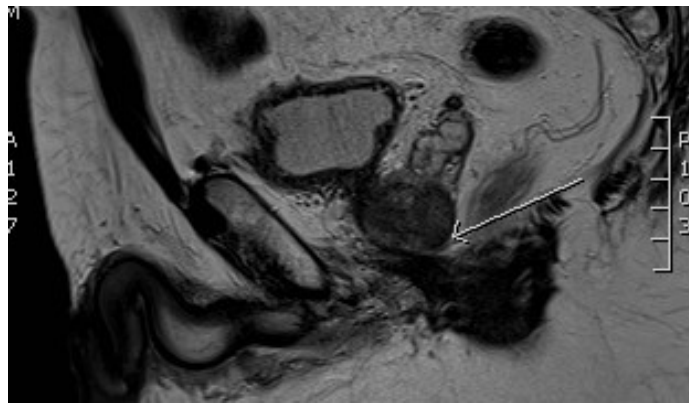


Figura 15. Ejemplo 2: Zona sospechosa caudal (corte sagital)

- 3- Imagen de RMmp: En la secuencia T2-tse coronal se señala y se observa una zona sospechosa más caudal y periférica del lóbulo izquierdo prostático. Se describe como un área de hiposeñal en T2, redondeada, de 1,1 cm.

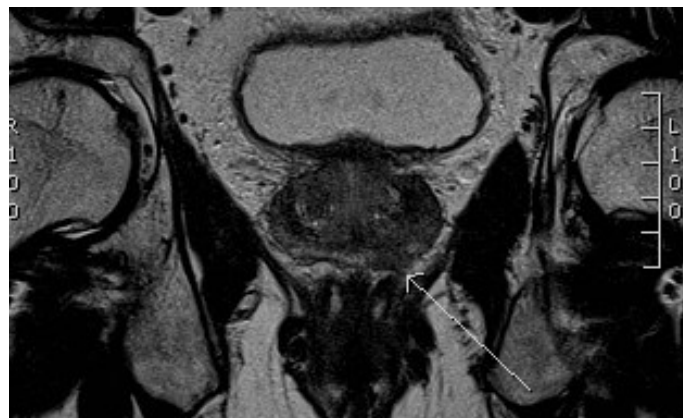


Figura 16. Ejemplo 2: Zona sospechosa caudal (corte coronal)

- 4- En las imágenes axiales de la misma secuencia T2-tse se observa, se señala y mide la lesión sospechosa.

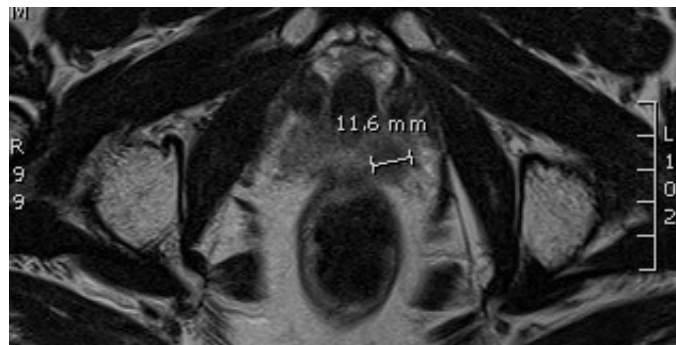


Figura 17. Ejemplo 2: Lesión sospechosa caudal izquierda

- 5- En las imágenes axiales en T1 vibe, para estudiar la captación y eliminación del contraste se intenta caracterizar dicha lesión. La flecha blanca señala la lesión. Se observa como ocurre la rápida impregnación de contraste que se ve como imagen blanca. Se ha conservado en la esquina derecha superior la hora de toma de imagen para evidenciar la rapidez de la captación y eliminación del contraste.



Figura 18. Ejemplo 2: Inicio de la captación de contraste en la región sospechosa



Figura 19. Ejemplo 2: Captación de contraste a 17 segundos de la imagen previa

- 6- Aproximadamente a un minuto de la primera imagen. Puede observarse la intensa captación de contraste y las medidas de la lesión evidenciada mediante el contraste (Figura 20).



Figura 20. Ejemplo 2: Intensa captación de contraste (hiperintensidad de señal) en la zona sospechosa a un minuto de la imagen inicial de la Figura 17

- 7- En las siguientes imágenes se puede observar la rápida pérdida de contraste por la lesión señalada.



Figura 21. Ejemplo 2: Rápida disminución de la hiperintensidad que revela la rápida pérdida de contraste por la lesión

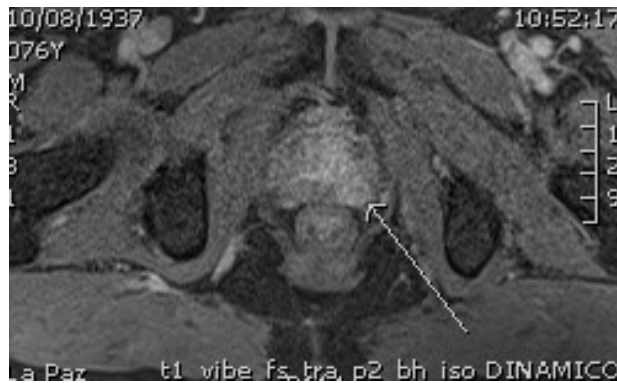


Figura 22. Ejemplo 2: Rápida disminución de la hiperintensidad respecto a la Figura 21 debido a la rápida pérdida de contraste por la lesión

- 8- La curva obtenida se muestra a continuación. La elevada pendiente de subida y de descenso inicial es característica de las lesiones de CaP.

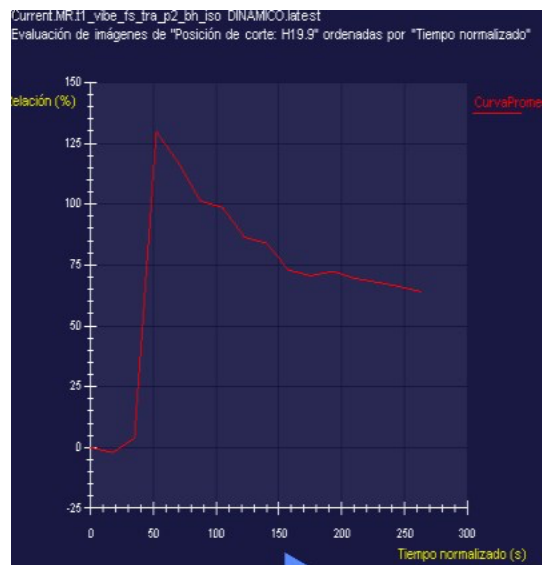


Figura 23. Ejemplo 2: Curva de contraste dinámico

El estudio finalmente es concluyente y se informa como: “Lesión sospechosa de tumoración activa en la zona más caudal y periférica del lóbulo izquierdo prostático sin invasión capsular”. Como se ha comentado previamente hay relativa coincidencia con los resultados de la biopsia ecoguiada de 12 cilindros.

### 5.8.3. Ejemplo 3: Paciente varón de 62 años, con una biopsia previa negativa. No está incluido en la valoración estadística, no remitido para radioterapia.

Datos AP de las muestras obtenidas mediante biopsia transrectal ecoguiada:  
Negativa para enfermedad (año 2007).

- 1- Es un caso con una próstata con hipertrofia multinodular. Ante el sostenido incremento de PSA (último PSA=8,87 ng/ml) se decide por urología evaluar mediante RMmp para toma de decisión y orientación de posible biopsia.
- 2- La RMmp (mayo de 2016) no encontró que ninguna de las zonas nodulares desde el punto de vista morfológico (T1/T2) fueran sospechosas en cuanto a restricción de difusión y curva de eliminación de contraste. Se muestran imágenes axiales de las regiones de interés.

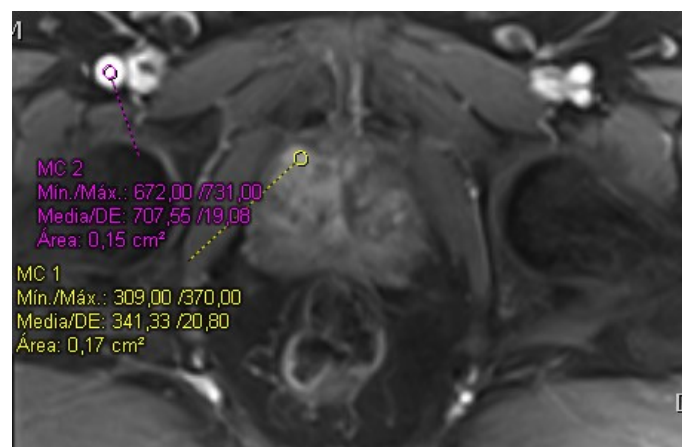


Figura 24. Ejemplo3: Zona de interés anterior derecha

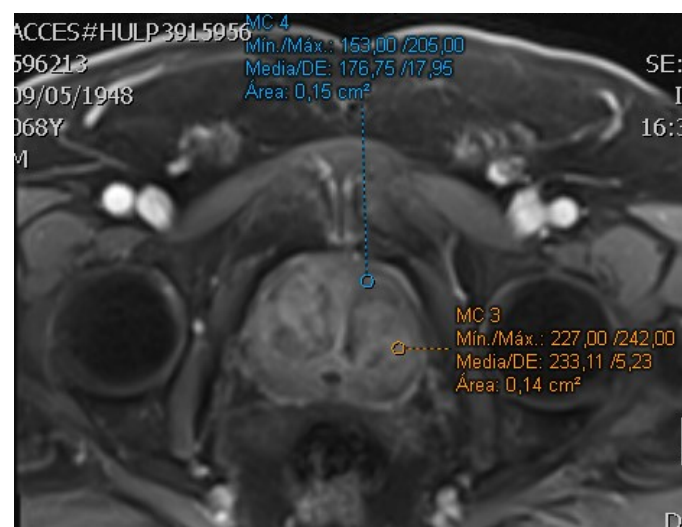


Figura 25. Ejemplo 3: Zona de interés anterior izquierda



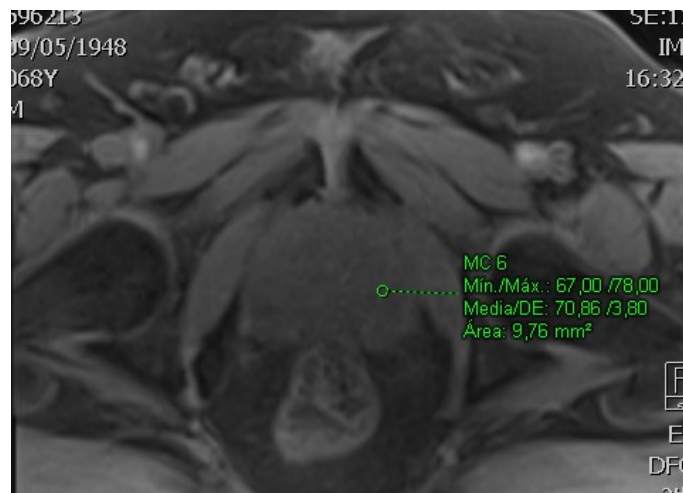


Figura 26. Ejemplo 3: Zona de interés media izquierda

- 3- La descripción indica que en la región media derecha, zona de transición anterior (TZa): Nódulo de hiperplasia más heterogéneo con áreas irregulares hipointensas en las secuencias potenciadas en T2 que igualmente muestra áreas de restricción a la difusión irregulares, con un foco de 8 mm de mayor restricción ADC 0,74 microm<sup>2</sup>/seg y que muestra moderada captación precoz pero que no modificaría la categoría PIRADS. VVSS normales, no adenopatías.
- 4- El informe definitivo fue: "Hipertrofia prostática grado III-IV/IV. No se identifican lesiones focales prostáticas claramente sugestivas de categorías PIRADS 4 ó 5. Se identifican varias áreas focales pseudonodulares categorías PIRADS 3 tanto en interfase entre zona periférica con zona de transición como en la zona de transición".

#### 5.8.4. Ejemplo 4: Paciente varón de 74 años, remitido para valoración de radioterapia. No está incluido en la valoración estadística por ser posterior al período estudiado

AP de biopsia transrectal ecoguiada: Afectación craneal D por adenocarcinoma de próstata con patrón histológico de Gleason 3+4=7 que afecta las muestras descritas en un 40% (2 cilindros afectados de un total de 10 cilindros).

- 1- Secuencia coronal T2-tse (Figura 27).

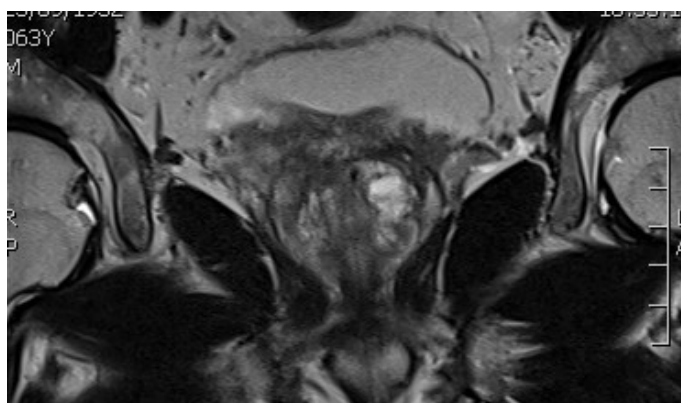


Figura 27. Ejemplo 4: Corte coronal

- 2- Lesión a nivel del ápex derecho, estudio de contraste dinámico (Figura 28).

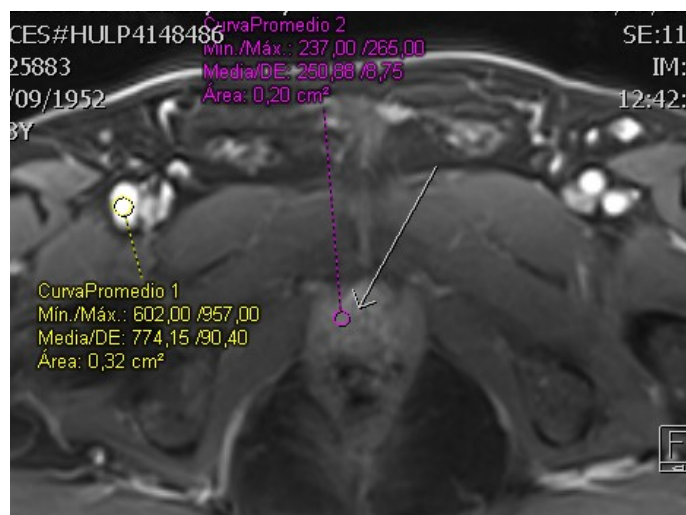


Figura 28. Ejemplo 4: Lesión en ápex derecho

## 3- Estudio de contraste dinámico en región media derecha.

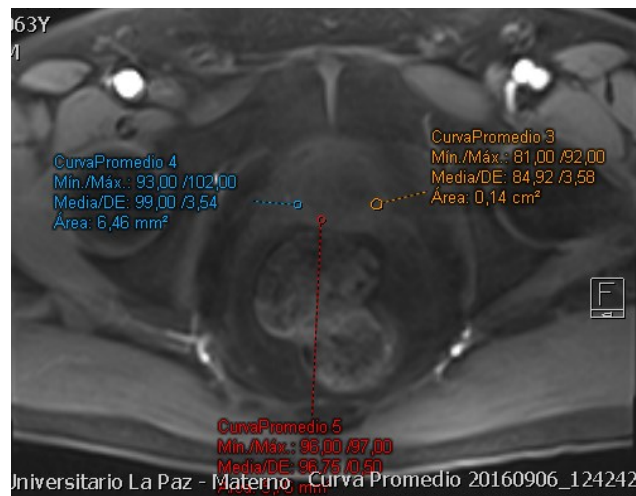


Figura 29. Ejemplo 4: Inicio del estudio dinámico en lesión media derecha

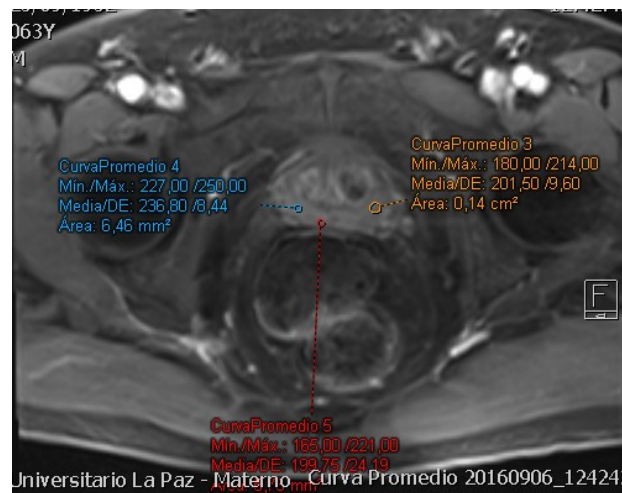


Figura 30. Ejemplo 4: Captación regional del contraste en el estudio dinámico

## 4- Curvas del estudio de contraste dinámico.

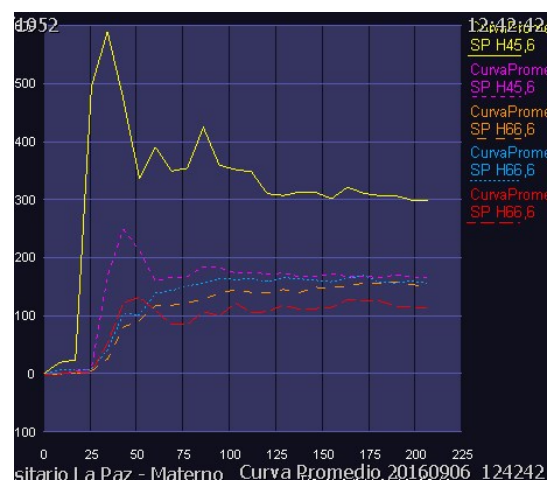


Figura 31. Ejemplo 4: Curva de contraste dinámico

## 5- Mapa PI-RADS v2 resultante del estudio multiparamétrico

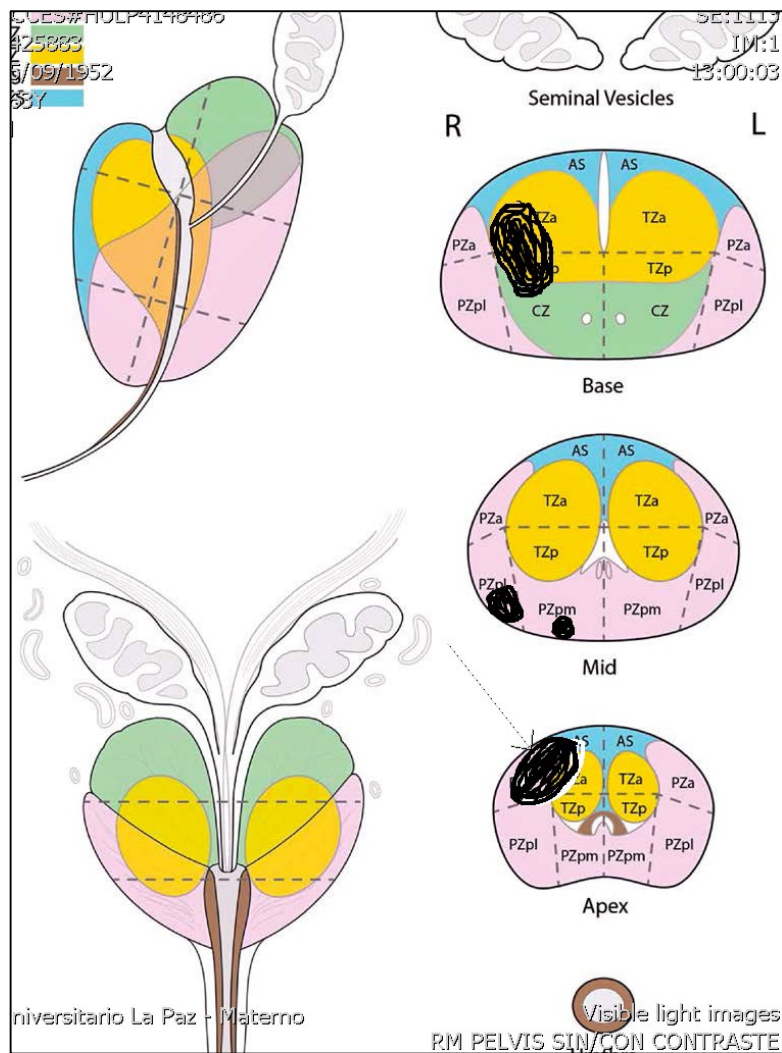


Figura 32. Ejemplo 4: Mapa PIRADS v2

El estudio es concluido como: “Lesión focal dominante PIRADS 4 de 1,31 cm en ápex derecho de la próstata, entre la zona transicional anterior y zona periférica anterior (TZa-PZa)”.

Lesiones focales no dominantes PIRADS 3 en:

- Base derecha afectando zona de transición anterior y posterior (TZa-PZa) de 1,24 cm.
- Base-tercio medio derechos en la zona periférica (dos focos uno de 0,74 cm en la zona periférica posterolateral y otro de 0,49 cm en la zona periférica posteromedial).

No hay signos sugestivos de afectación extraprostática o de vesículas seminales.

En este caso no hay correlación con los datos provenientes de la biopsia.

### 5.8.5. Ejemplo 5: Ejemplo de un caso con correlación anátomo-radiológica (el paciente finalmente optó por cirugía y se obtuvo pieza de prostatectomía radical)

- 1- Resultado del estudio anatomopatológico de la biopsia transrectal ecoguiada:  
Afectación de la región craneal derecha, ápex derecho, craneal izquierdo y medio izquierdo por adenocarcinoma de próstata con patrones histológicos de Gleason  $3+3=6$  que afecta en conjunto a 6 de 9 cilindros. Grupo de grado 1. Neoplasia intraepitelial prostática de alto grado (PIN 3) en la región craneal derecha.
- 2- Imágen de RMmp: Imagen sagital T2, tse (Figura 33)

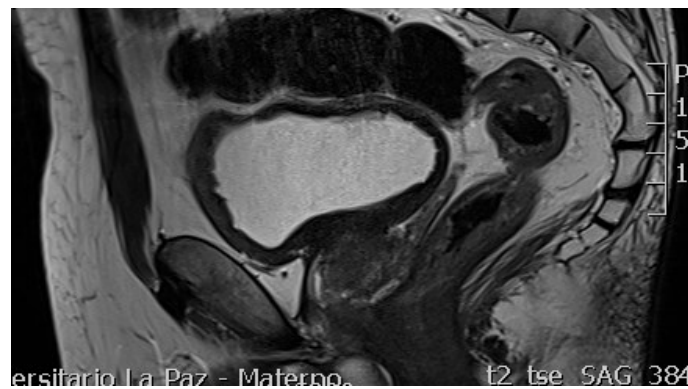


Figura 33. Ejemplo 5: Corte sagital representativo (T2, tse)

- 3- Imagen de RMmp: Coronal T2 tse



Figura 34. Ejemplo 5: Corte coronal representativo (T2, tse)

## 4- Imagen de RMmp: T2-tse axial



Figura 35. Ejemplo 5: Corte axial representativo (T2, tse)

5- Imagen de RMmp: Cortes representativos axiales a nivel de la zona media, para el estudio de contraste dinámico. La región señalada (media derecha) a partir del análisis multiparamétrico fue identificada como PIRADS 5.

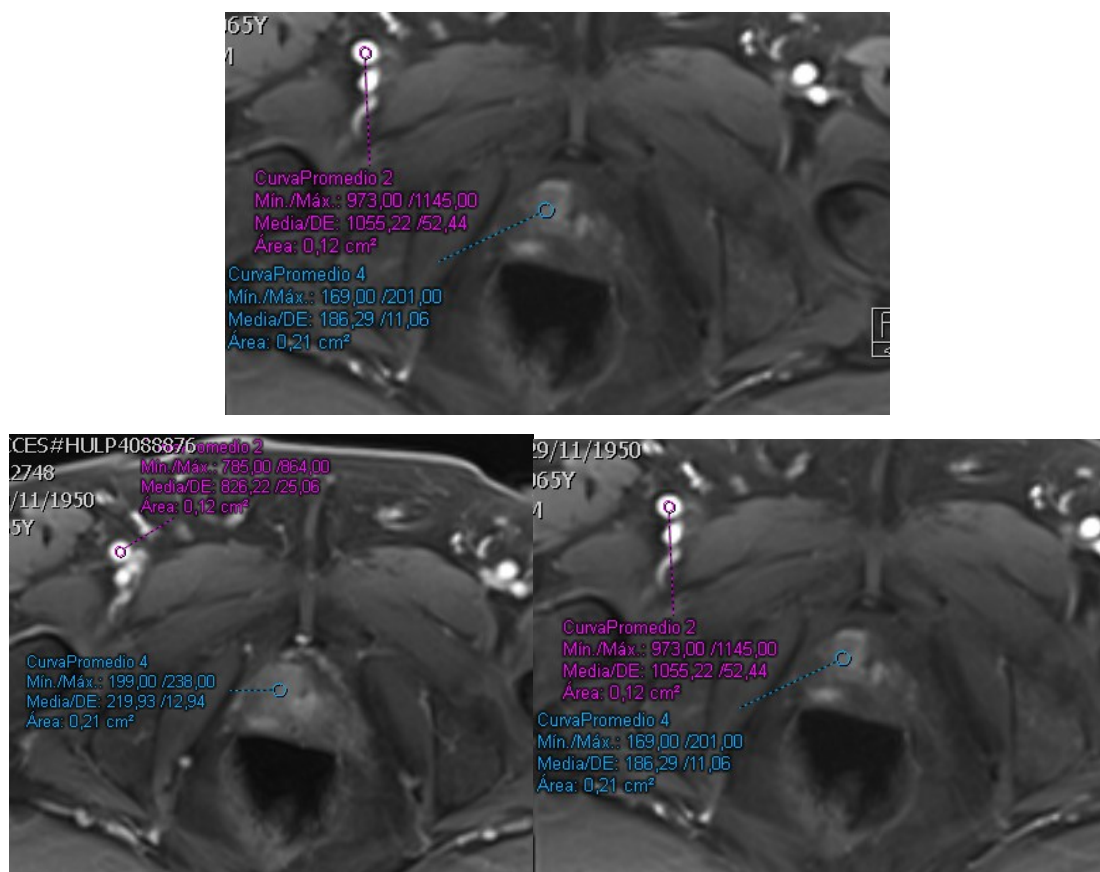


Figura 36. Ejemplo 5: La hiperintensidad de señal revela la intensa captación de contraste anterior derecha durante el estudio de contraste dinámico en región media derecha (a, b y c)



- 6- Curva de contraste dinámico: Los datos provenientes de la curva de contraste dinámico no fueron muy características.

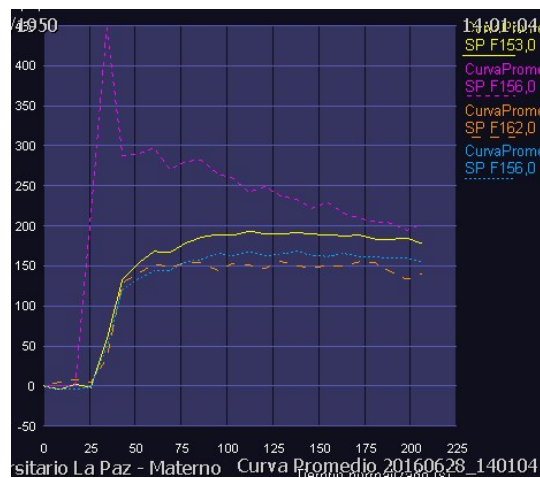


Figura 37. Ejemplo 5: Curva de captación de contraste

- 6- Resumen de imágenes de RMmp ilustrando localización y combinación de imágenes típica de la RMmp.

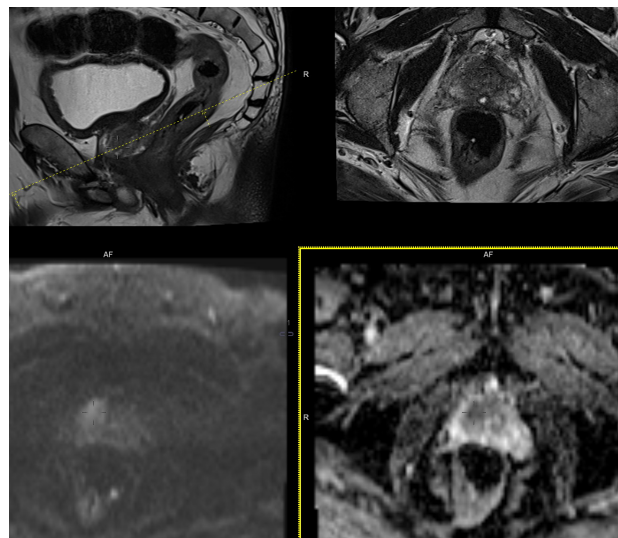


Figura 38. Ejemplo 5: Combinación de imágenes localizando la lesión anterior derecha

- 7- Mapa PIRADS v2 Aparecen ubicadas y señaladas las diferentes lesiones identificadas con el PIRADS determinado mediante el análisis de las secuencias funcionales.

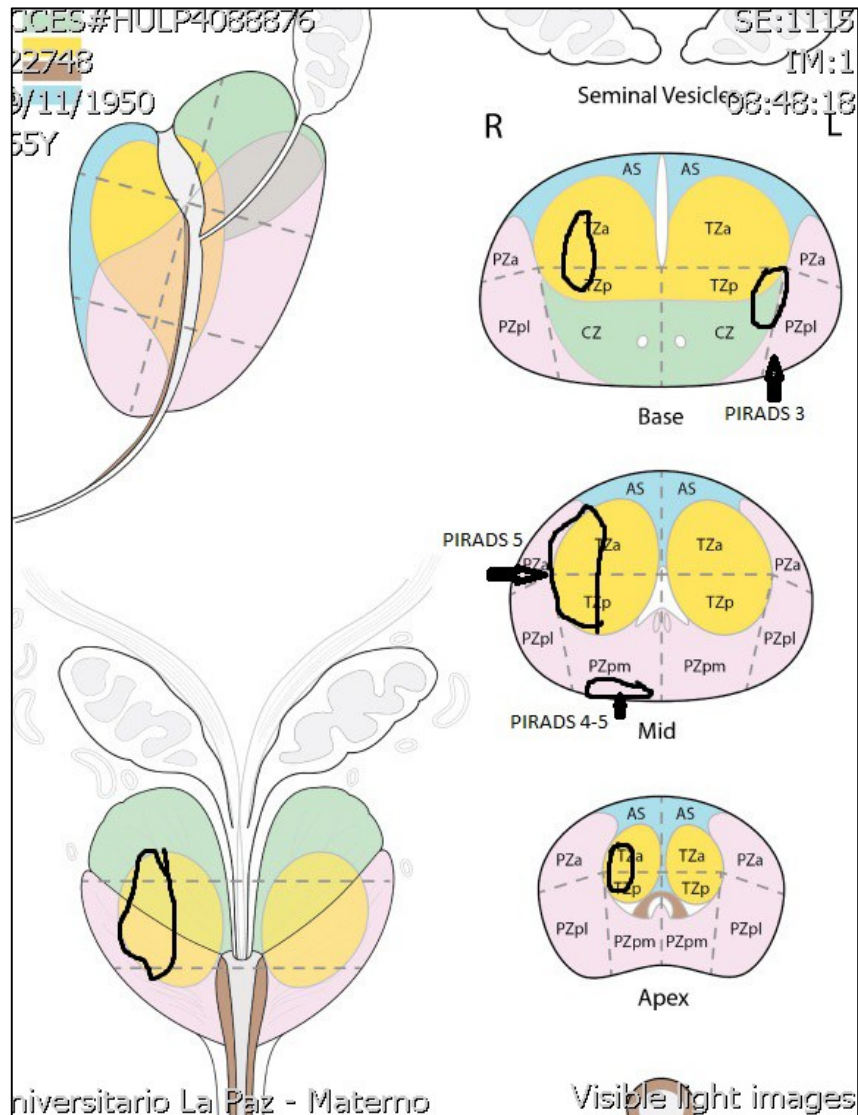


Figura 39. Ejemplo 5: Mapa PIRADS v2

- a. El estudio es concluido como: “Foco dominante sospechoso de CaP clínicamente significativo PIRADS 5 en lóbulo derecho prostático, centrado en su tercio medio aunque con extensión hacia la base y ápex, de aproximadamente 1,8-2 cm, afectando la zona de transición anterior y posterior con extensión a la zona periférica predominantemente anterior (TZa. TZp-PZa). Foco sospechoso de CaP clínicamente significativo PIRADS 4-5 en tercio medio del lóbulo prostático derecho, en zona periférica posteromedial (PZpm) de 1,1 cm, con dudosos signos



de extensión extraprostática. Otro foco dudoso/indeterminado PIRADS 3, en base del lóbulo prostático izquierdo”.

- b. En este caso no hubo coincidencia con la zona reportada en la biopsia (medio derecho no se encontraba adenocarcinoma) que llamativamente en la RMmp indicaba el mayor PIRADS. Se indicaba proximidad a la cápsula prostática

8- Datos anatómo patológicos de la pieza de prostatectomía:

- a. Adenocarcinoma acinar de próstata con patrones histológicos de Gleason 3+4=7 (Grupo de grado 2) El componente de Gleason 4 es de aproximadamente un 10%. Se identifican dos focos, uno localizado en la zona periférica posteromedial, posterolateral; periférica anterior y transicional anterior (PZpm, PZpl; PZa; TZa) derecho (cortes craneales, medios y caudales) con un diámetro máximo de 3 cm; correspondiendo al nódulo dominante. Se identifica otro nódulo localizado en la zona periférica posterolateral (PZpl) izquierda (cortes craneales, medios y caudales) de 1,8 cm de diámetro máximo. El tumor afecta al Apex derecho e izquierdo. El tumor ocupa un volumen aproximado del 36%. Se identifica extensión extraprostática en la zona periférica posteromedial (PZpm) derecha, cortes caudales. Presencia de infiltración perineural. Vesículas seminales sin lesiones. Estadío pT3a. Neoplasia intraepitelial prostática de alto grado (PIN III) Hiperplasia de estroma fibromuscular prostático.
- b. Hay una coincidencia de las lesiones de mayor Gleason primario con las descritas como LDP en la RMmp. La afectación izquierda también se confirma. También hay coincidencia en la afectación del ápex, aunque había recibido un PIRADS 3. Se confirma la sospecha radiológica de extensión extraprostática.

## 6. DISCUSIÓN

### 6.1. CONSIDERACIONES PRELIMINARES Y LIMITACIONES

La radioterapia (RT) está establecida como una opción terapéutica efectiva para el CaP localizado tanto como tratamiento exclusivo como combinado con tratamiento sistémico de deprivación androgénica (TDA). Alcanza excelentes tasas de control locorregional y bioquímico (Al-Mamgani A. et al., 2010; Dearnaley D.P. et al., 2014; Welz S. et al., 2008). La intensificación del tratamiento tanto con escalada de dosis como adicionando TDA produce un beneficio en el resultado oncológico de la radioterapia en pacientes con estadios avanzados incluido estadios T avanzados (Bolla M. et al., 2010; Nguyen Q.N., 2013; Zietman A.L., 2010).

Cualquier acto de intensificación de dosis, de combinación con TDA o de incremento del volumen de tratamiento tiene el riesgo de incremento real o potencial de eventos adversos. En la literatura científica se han aportado datos que apuntan a que la RM morfológica (RMc) proporciona una definición más reproducible de la glándula prostática (Debois M. et al., 1999; Parker C.C. et al., 2003; Khoo E.L. et al., 2012). En especial es importante para la definición de la región del ápex prostático (Kagawa K. et al., 1997; Sannazzari G.L. et al., 2002). Esta mejor definición contribuye a generar volúmenes de CTV menores que los que se obtienen solamente de la planificación mediante CT (Hentschel B. et al., 2012). Se ha sugerido que la definición del tratamiento radioterápico definido mediante RM puede reducir la toxicidad asociada al tratamiento (Sander L. et al., 2014).

Las guías actuales recomiendan extender el volumen blanco más allá de la cápsula de la próstata para enfermedad localmente avanzada (estadio T3) considerando la extensión extra capsular o extraprostática (EEP) y la invasión de vesículas seminales (IVS) (Boehmer, 2006). Esto es de especial importancia cuando se considera el empleo de técnicas de elevada conformación con elevado gradiente de dosis como la IMRT (Teh, 2006) o la sobreimpresión con braquiterapia. La IMRT como técnica de radioterapia altamente conformada requiere la detección precisa e inclusión en el volumen a tratar de la extensión extracapsular o de la afectación de las vesículas seminales evita el fallo

geográfico y la consiguiente subdosificación regional (Heemsbergen W.D. et al., 2013). Este problema es aún más significativo cuando se emplea guía por imagen asociada a la IMRT (IGRT) que generalmente permite volúmenes blancos de planificación (PTVs) más reducidos.

Cualquier reducción en alguno de estos tres aspectos del tratamiento radioterápico (dosis, volumen o asociación a hormonoterapia) proveniente de una subestadificación incrementa el riesgo de recidiva en caso de ofrecer al paciente un tratamiento inferior al que actualmente se considera requerido para su curación con radioterapia.

Por tanto, la radioterapia curativa para el cáncer de próstata se fundamenta directamente en una adecuada estadificación tumoral clínica y radiológica, que determina la definición del volumen blanco y la intensificación del tratamiento adaptada al grupo de riesgo (MacLaughlin, 2005; Boehmer, 2006).

La RM contribuye directamente a la definición del volumen de tratamiento e indirectamente influye en decisiones de dosis y hormonoterapia. Para estos objetivos la RM es considerada la técnica de imagen más precisa para la determinación no invasiva de la extensión local del CaP (Pinto et al., 2012; Thompson et al., 2013). La reciente adición de secuencias funcionales (RMmp) incrementa la especificidad y sensibilidad (Sala et al., 2006; Tan et al., 2012; Wu et al., 2012 a).

La RM tiene la ventaja adicional de tener la más elevada congruencia con la estadificación patológica post quirúrgica, considerada el “patrón oro” en estadificación (Pinto F. et al., 2012; Thompson J. et al., 2013).

La contribución de la RM a la decisión de tratamiento radioterápico es compleja dado que actúa por dos vías: directamente a través de la posible variación en el estadio T e indirectamente (y con menor influencia: 1/3) a través de su influencia sobre el grupo de riesgo y su efecto en la decisión terapéutica (ver Diagrama 1 en “Hipótesis”). Esto es relevante cuando se discuta el análisis según grupo de riesgo. Hay que considerar que, como se expuso en la introducción, el grupo de riesgo no sólo está determinado por el estadio T si no que contribuyen el PSA y el Gleason. Un T1c, por ejemplo, puede ser alto riesgo si tiene un PSA mayor de 20 ng/ml o un Gleason 8.

La contribución de la RM directa a través de la posible modificación del estadio T se expresa en la posibilidad de incluir o no la braquiterapia como parte del tratamiento

radioterápico, así como que esta sea exclusiva o se emplee como sobreimpresión. A los efectos de los datos mostrados en este estudio en cuanto a decisión de tipo de radioterapia e incluso en cuanto a indicación del TDA en los casos del estadio T3 (presencia de enfermedad extraprostática) determinada por RM (rmT3) la braquiterapia LDR (siempre como sobreimpresión) no se consideró indicada o implica dificultades y riesgos que no permiten considerarla, de manera general, como la primera opción. En cambio un paciente con un CaP de riesgo alto o intermedio con un estadio inferior al T3 puede optar por incluir con relativa seguridad la opción de braquiterapia en su tratamiento, beneficiándose en su resultado clínico de las elevadas dosis locales que la braquiterapia LDR aporta, sola o combinada con RTE (Gray y Zietman, 2015; Kabalsi, 2015). Más abajo se discute el debate sobre el estadio rmT3a.

Un reducido número de estudios previos han demostrado que la RMc en el CaP localizado resulta en un significativo incremento en el estadio tumoral con las consiguientes implicaciones sobre la definición del volumen blanco (Chang J.H. et al., 2014) y ofrece una más precisa predicción del resultado del tratamiento (Jackson A.S. et al., 2005).

La influencia de la RMmp sobre la decisión de radioterapia curativa o sobre la adición de TDA está escasamente estudiado (Panje, 2015; Couñago, 2015). No hay estudios que comparen directamente la RMmp y la RMc.

Por otra parte la limitación comentada para el presente estudio dada por estudiar la RMmp en el proceso de desarrollo y curva de aprendizaje introduce un elemento de valor para instituciones que emprendan este proceso en relación a las diferencias que pueden obtener respecto a sus resultados habituales con RMc.

En este estudio se ha evaluado la RMmp en circunstancias desfavorables respecto a las ventajas que ofrece una vez completada la curva de aprendizaje. La desventaja que para los datos de RMmp respecto a los de RMc introduce estas circunstancias puede considerarse también de interés puesto que las diferencias o tendencias superiores observada pueden indicar áreas que en el futuro serán relevantes.

Se evaluó la situación diagnóstica y de decisión terapéutica antes y después de la RM de cualquier tipo y de cada una de ellas por separado (RMc y RMmp). Luego se comparó entre si si las valoraciones realizadas e influencias obtenidas por cada tipo de

RM. La situación diagnóstica inicial viene determinada por la valoración local de la enfermedad efectuada por el tacto rectal, la ecografía endorrectal (habitualmente realizada por el urólogo al momento de la biopsia). En los casos en que el CT aportase alguna información local también se considerara para esta valoración.

El objetivo primario de este trabajo es determinar, a partir del análisis retrospectivos de los pacientes candidatos a radioterapia estudiados con RM, la magnitud del cambio en el estadio tumoral tras la RM. Se determinará también el impacto de este cambio de estadio T sobre la distribución del grupo de riesgo y sobre las decisiones de tratamiento de radioterapia en el CaP.

El análisis de los datos revisados tiene dos vertientes. La primera es establecer el cambio que cada tipo de resonancia magnética o en su conjunto cualquier estudio de resonancia magnética prostática introduce sobre la estadificación local, valoración de riesgo y decisiones de tratamiento. La segunda vertiente intenta detectar si existe diferencia entre ambos tipos de RM, la convencional (sólo secuencias anatómicas T1 y T2, RMc) y la multiparamétrica (que adiciona secuencias de difusión y de contraste dinámico, RMmp).

El primer objetivo es el más importante porque se orienta conocer la contribución de la imagen de RM a la estadificación y decisión terapéutica.

El objetivo de comparar ambos tipos de RM (RMc vs RMmp) es relevante. Sin embargo, para el caso de los datos aquí presentados a priori pueden suponerse factores que pueden limitar el rendimiento de esta técnica de imagen: tecnología de reciente introducción, curva de aprendizaje de los radiólogos, desigualdad en dicha curva entre radiólogos que informaron estudios. Igualmente en este período se modificaron algunos aspectos de PIRADS, incluida la nomenclatura de las regiones en que se divide la próstata a los fines de la ubicación espacial de las lesiones que se encuentran en la imagen de RM de la próstata.

Los resultados provenientes de ambos tipos de estudios (RMc o RMmp) pueden estar sometidos a una variabilidad interobservador dependiente del grado de comprensión de las necesidades de información para los fines del tratamiento con radioterapia del cáncer de próstata. Aunque este último factor pudo afectar por igual a ambos tipos de RM la introducción más reciente de la RMmp hace que en este aspecto se encuentre en una posición más favorable.

Estas circunstancias pueden limitar su contribución a la caracterización prostática del cáncer y por tanto debemos establecer un límite de prudencia en la interpretación de esta parte de los resultados.

**Limitaciones:**

- 1- Es un estudio retrospectivo por lo cual tiene todas las limitaciones propias de este diseño.
- 2- Los radiólogos disponen de la información clínica y anatomopatológica previa a la RM. La mayoría de los estudios similares actuales asumen esta circunstancia derivada de la práctica clínica (Jackson et al., 2005; Chang et al., 2014; Horsley et al., 2015; Panje et al., 2015; Yamaguchi et al., 2015). Aunque el carácter abierto de estos datos puede ser una limitación formal puede también ser considerada de valor en cuanto se ajusta a las condiciones reales de aplicación diagnóstica de la RM. La progresiva introducción de la RMmp, que incluye parámetros cuantitativos como el ADC o las curvas de perfusión en el estudio de contraste dinámico hace que un estudio futuro similar aún siendo abierto, poseerá datos objetivos que reducen el efecto de la información disponible.
- 3- Falta de corroboración anatomopatológica (validación respecto a piezas de prostatectomía radical informadas previamente con RM). Este proceso de validación (con participación de los servicios de radiología, urología y anatomía patológica) está en curso, en fase avanzada.
- 4- La muestra tiene una heterogeneidad importante proveniente de la variabilidad en los datos provenientes de RM. Esta heterogeneidad se debe a varios factores:
  - a- Evolución del informe radiológico derivado de la experiencia adquirida y de la interacción clínica entre radiólogos y oncólogos radioterápicos, para el caso de ambos tipos de RM.
  - b- Introducción de la RMmp a partir de finales de 2013, con la necesaria curva de aprendizaje y la evolución en la estructura, cuantificación e

información obtenida. Más recientemente se ha introducido la RMmp en alto campo magnético(3T).

- c- Aunque se dispone para un grupo de paciente de la clasificación PIRADS de las lesiones identificada, de los valores de la curva de ADC y del coeficiente ADC y a que estos datos se han registrado, no han sido empleados dado que una parte de las primeras RMmp no tenían estos valores. El empleo del PIRADS v2 es reciente y aún hay variación entre radiólogos en cuanto a su aplicación.
- d- Evolución de la percepción del oncólogo radioterápico en cuanto a los grupos que se beneficiaban que se expresa concretamente en una paulatina disminución de la solicitud de RM en pacientes operados dada el poco beneficio observado y en cambio aumento de la solicitud en bajos riesgo candidatos a braquiterapia o en otros grupos de riesgos en candidatos a sobreimpresión con braquiterapia.
- e- En cuanto a la decisión que finalmente toma el paciente influyó la introducción de la braquiterapia LDR en 2011 con su empleo habitual desde 2012 que condujo a mayor número de pacientes eligiendo esta opción. En el período previo se ofertaba pero con derivación a centros externos, y por tanto, con un menor uso.

## **6.2. DISTRIBUCIÓN DE LOS PARÁMETROS ESTUDIADOS ENTRE LOS GRUPOS DEFINIDOS SEGÚN TIPO DE RM.**

### **6.2.1. PNI Y GLEASON PRIMARIO**

Se encontró diferencia en la distribución de la presencia de PNI en la zona media izquierda (Tabla 9,  $p=0,017$ ). No se detectó diferencia significativa en la distribución del Gleason total entre ambos grupos aunque en los pacientes estudiados mediante RMmp se observó una tendencia estadísticamente significativa a ser menor (Tabla 6).

El dato en relación a la ausencia de PNI en la región media izquierda de los pacientes sometidos a RMmp se observa en un escaso número de pacientes y, aunque

significativo estadísticamente, la importancia clínica de que los pacientes asignados a realizar RMmp presentarán menor presencia de PNI en una subregión muy específica de la próstata parece poco relevante desde el punto de vista clínico en cuanto a su capacidad para influenciar en los resultados. No obstante será tenido en consideración en relación al resto de los resultados.

### **6.2.2. Variación en la distribución del grupo de riesgo.**

Las repercusión de esta asimetría se discutirán en el efecto de la RM sobre el grupo de riesgo.

Se encuentra un significativo incremento de la presencia del alto riesgo en el grupo RMc y del bajo riesgo en la RMmp (Tabla 21). La causa de la asimetría observada puede esconder una tendencia o sesgo dado por una evolución de la conducta en cuanto a la indicación de la RM. Inicialmente se siguió estrictamente la indicación de aplicar RM en grupos de alto riesgo o de riesgo intermedio alto, por razones y recomendaciones expuestas y referenciadas en la Introducción (Wang L. et al., 2004; D'Amico A.V. et al., 2000; Engelbrecht M.R. et al., 2001; Lavery H.J. et al., 2011; Heindenreich A. et al., 2014). Sin embargo, la introducción en 2012 de la braquiterapia, con una indicación mayor para riesgo bajo e intermedio pero a la vez asociada a una necesidad de realizar la mejor valoración local posible, así como los resultados que individualmente iban indicando que algunos pacientes considerados de bajo riesgo por el T migraban a grupos de riesgo superior o mostraban características que dificultaban la braquiterapia como una técnica muy limitada a enfermedad órgano confinada fue incrementando la tendencia a hacer cada vez más RM en el bajo riesgo. Esto también se sustentaba en diferentes autores que, aunque escépticos en el valor de aplicarla en el bajo riesgo, si aceptaban circunstancias especiales, concretamente la valoración de braquiterapia (Albert J.M. et al., 2013; Heindenreich A. et al., 2014). Posteriormente esta tendencia varió al introducirse en nuestro servicio el empleo de la braquiterapia como técnica de sobreimpresión de alta eficacia y excelente relación riesgo beneficio en cuanto a los resultados clínicos de la radioterapia en riesgo intermedio y alto (Pinkawa M. et al., 2010) así como la evidencia reciente de la importancia de la escalada de dosis en la supervivencia (Kalbasi A. et al., 2015). De manera que en estudios futuros, ya realizados



únicamente con RMmp, que se considera el estándar en imagen local, es previsible que todos los grupos de riesgo estén bien balanceados.

Esta asimetría se refleja casi exactamente en la elección de volúmenes de tratamiento previa a RM, debido a la correspondencia general entre grupo de riesgo y volumen a tratar (salvo alguna excepción por razones clínicas, generalmente asociadas a comorbilidades o expectativas vitales) (Tabla 22).

La intención de TDA (Tabla 24) muestra patrón de distribución similar (y también estadísticamente significativo) descrito para el grupo de riesgo, con un mayor empleo de TDA en el RMc (que coincide con mayor presencia en este grupo de pacientes de alto riesgo) y menor uso de este tratamiento en los pacientes estudiados mediante RMmp (que concentra un mayor número de pacientes de bajo riesgo). Probablemente esto se debe a que la indicación de TDA es una variable directamente relacionada con el grupo de riesgo.

Sin embargo no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la elección de técnica de tratamiento entre pacientes que fueron estudiados con diferentes tipos de RM. Probablemente debido al mayor número de opciones terapéuticas, especialmente debido al empleo de la braquiterapia LDR como sobredosificación a la próstata (Tabla 23).

### **6.3. VARIACIÓN EN LA DEFINICIÓN DE LA ENFERMEDAD TUMORAL PROSTÁTICA (ESTADIO T) TRAS LA REALIZACIÓN DE RM Y COMPARACIÓN ENTRE AMBOS TIPOS DE RM**

#### **6.3.1. Distribución de la estadificación T obtenida mediante RM (Tabla 24).**

Al analizar la distribución de estadios T definidos mediante RM se analiza la contribución absoluta de la RM al tratamiento. El estadio T es uno de los tres elementos principales (junto al Gleason y al PSA) que establece el grupo de riesgo del paciente. La definición del T contribuye a determinar el grupo de riesgo. La definición precisa de la extensión local de la enfermedad influye decisivamente en la elección del volumen a tratar y sobre tipo de técnica adecuada al permitir establecer el carácter órgano confinado o no del cáncer de próstata.

La determinación de la variación en la decisión de tratamiento se analizará más a partir del análisis del cambio de estadio T y de grupo de riesgo tras aplicar la RM.

Tomados de manera conjunta tras la aplicación de cualquier tipo de RM (RMc+RMmp) la mayoría de los pacientes (21,5%) son clasificables como rmT2c y en segundo lugar como rmT2a (19,8%). Le sigue en orden de frecuencia el rm T2b y rmT1c con el 15,7% y el 14,9% respectivamente, del total de los 121 pacientes. Esto indica que más del 50% de los pacientes estudiados se definen como enfermedad localizada intraprostática (71,9%; rmT1c+T2a+T2b+T2c). La aplicación de cualquier tipo de RM potencialmente permitiría la aplicación de braquiterapia de manera exclusiva o combinada con radioterapia externa, condicionado su uso a los otros criterios de indicación de esta técnica y a la preferencia del paciente. Dada la importancia de aumentar la dosis todo lo posible (escalada de dosis) (Kalbasi A, et al. 2015) y el alto beneficio de realizarlo mediante o complementado con la braquiterapia (Smith GD, et al. 2015) este resultado es relevante. La RM está facilitando formalmente y en la práctica (al definir la ubicación intraprostática de la enfermedad y los sitios de proximidad a la superficie ("cápsula") prostática) la indicación de una técnica con un elevado margen terapéutico como la braquiterapia.

En estos estadios T, en ausencia de otros factores de riesgo intermedio o alto puede obviarse el uso de deprivación androgénica (hormonoterapia) o ser de curso neoadyuvante breve (6 meses). Eso implica para el paciente evitar eventos adversos asociados a estas terapias y para el sistema sanitario evitar un gasto farmacéutico que no irá acompañado de un beneficio clínico adicional.

En sentido contrario la identificación de enfermedad extraprostática en el 28,1% de los pacientes (rmT3a+T3b+T4) está evitando el empleo de braquiterapia (u orientando la definición del volumen de tratamiento en los casos excepcionales donde se discute el empleo de braquiterapia como complemento). La adecuada definición de enfermedad extraprostática en los casos donde previamente no estaba identificada (se verá en el siguiente punto en relación a cambio del estadio T) ha evitado un tratamiento subóptimo técnicamente, al evitar el empleo de técnicas inferiores en presencia de enfermedad extraprostática (subóptimo por no poder alcanzar de manera segura con dosis adecuadas todas las regiones detectadas con afectación) y al mismo tiempo ha garantizado una adecuada ubicación espacial de la enfermedad. Esto es imprescindible

para el adecuado contorno de las áreas con presencia de enfermedad y que requieren la prescripción de dosis más altas.

La definición de estos estadios localmente avanzados establece varias cosas:

- 1- Elevada conveniencia de empleo de hormonoterapia neoadyuvante/adyuvante, probablemente prolongada (24 meses) según la mayoría de las guías clínicas y consensos (NCCNv1.2016).
- 2- Necesidad del empleo de radioterapia externa como técnica fundamental.
- 3- Extensión regional de márgenes de planificación (PTV) en relación a las zonas con presencia de enfermedad neoplásica prostática.
- 4- Inclusión de volúmenes pélvicos (en función de la práctica y protocolos de cada centro).

Las diferencias estadísticamente significativas provienen de los grupos de rmT1c (22,4% vs 7,9% RMc vs RMmp, respectivamente, tabla 24). Esta diferencia indica una posibilidad importante. El estadio rmT1c son aquellos pacientes en que la imagen RM no detecta enfermedad. Quedan menos pacientes en el grupo estudiado con RMmp en los que no pueda identificarse la enfermedad respecto a lo que sucede con la RMc . Indica que la RMmp es significativamente más capaz para detectar la presencia la enfermedad tumoral prostática. El resultado obtenido al examinar la detección de estadios rmT2b y rmT2c corrobora esta suposición al encontrar que, considerados de manera conjunta, un 52,4% se identifican mediante la RMmp mientras que se define en un 20,7% de detección de estos estadios en la RMc. Es también fuente de la significación estadística detectada el grupo rmT2b donde la RMc identifica a un 5,2% mientras que la RMmp detecta algún tipo de lesión unilobular en el 25,49%. Recordando que el tipo de enfermedad definido como T2b está limitado a un lóbulo prostático este resultado apunta a la mayor sensibilidad de la RMmp. En el caso de T2a los resultados son similares (20,7% vs 19,09%, RMc vs RMmp). Podemos especular que los nódulos muy pequeños, con afectación de menos de la mitad de un lóbulo (T2a) el dato funcional en cuanto a restricción de la difusión o variaciones en la eliminación del contraste es menos importante biológicamente a la vez que menos detectable o difícil de discernir por el radiólogo, en relación a la resolución de las técnicas funcionales (difusión y contraste dinámico). En estas situaciones de escaso volumen de enfermedad las secuencias

anatómicas son más tenidas en cuenta por el radiólogo. Recordamos nuevamente que nos encontramos en un contexto de curva de aprendizaje.

La homogeneidad de la distribución del estadio T clínico entre los diferentes tipos de RM descarta que pueda haber otro efecto ajeno al tipo de imagen de RM. Estos resultados son congruentes a los reportados en la literatura en cuanto a la mayor sensibilidad de la RMmp respecto a la RMc.

Sin embargo al observar de manera conjunta los resultados de los estadios rm T3a, T3b y T4 (pertenecientes a la categoría de alto riesgo, y considerados enfermedad localmente avanzada) la situación se invierte y encontramos que se detectan estos estadios en un 36,1% encontrados mediante RMc mientras que el hallazgo de estos estadios con RMmp fue de un 20,6%. En este caso la diferencia es algo menor y por tanto es menor la contribución a la significación del resultado de detección de estadio T.

Esta diferencia puede estar en relación con el tipo de paciente definido según grupo de riesgo al que cada tipo de RM se enfrentó con más frecuencia. Tal como se comenta en relación a la influencia sobre grupos de riesgos y en la parte descriptivas a asimetrías encontradas en la distribución del grupo de riesgo, hubo una evolución del tipo de paciente al que se le aplicaba la RM inicialmente solicitada para el alto riesgo pero poco a poco aumentando, a partir del año 2012, la indicación para el riesgo bajo e intermedio. Esto se refleja en la diferencia significativa encontrada en cuanto a la distribución de los grupos de riesgo entre los diferentes tipos de RM (tabla 20). En esta se muestra para el bajo riesgo una distribución del 38,1% de los pacientes vs 17,2%, entre RMmp y RMc respectivamente, mientras que para el alto riesgo la situación se invierte: 19,0% de los pacientes de RMmp eran de alto riesgo mientras que para la RMc eran de alto riesgo el 44,8%. La mayor parte de los primeros pacientes estudiados con RMc fueron de alto riesgo. Esto puede justificar la tendencia inversa, a mayor detección de estos estadios mediante la RMc.

El análisis futuros de registros actuales, realizados todos con RMmp y a pacientes de entrada balanceados en todos los grupos de riesgo podrá determinar si la tendencia a detectar estadios avanzados se acerca al comportamiento en la detección de estadios T inferiores. Los resultados encontrados en esta investigación que apuntan al valor de la RM en todos los grupos de riesgo y la mayor tendencia a emplear la braquiterapia como

sobreimpresión en todos los grupos de riesgo aseguran el equilibrio en tipo de paciente según grupo de riesgo.

Esta capacidad para detección de enfermedad prostática mediante cualquier tipo de RM se vuelve a sugerir al analizar la identificación de lesión clasificable como dominante (LDP) en los 101 (86,3 %) de los 117 paciente estudiados mediante RM en los que fue posible determinar la presencia de lesión dominante. También en este caso la RMmp dejó menos casos sin identificar LDP (6,6 vs 21,4; RMmp vs RMc respectivamente) y lo detectó en mayor número de pacientes (93,4% vs 78,6%; RMmp vs RMc respectivamente) (Tabla 26,  $p<0,029$ ).

Se investigó la identificación de lesión o lesiones secundaria, a adicional a la LDP pero menos significativa por tamaño o características de riesgo (Tabla 27). En la mayoría de los casos estudiados no se detecta lesión secundaria (83,2 %) pero cuando se detecta ha sido como consecuencia del estudio con RMmp (25,0% vs 8,8%; RMmp vs RMc). La RMmp está detectando otros focos de probable enfermedad además de la lesión más relevante y probablemente de más significación biológica (LDP). Esto tiene importancia clínica en cuanto al debate sobre el empleo de terapias focales en casos seleccionados y en el marco de ensayos clínicos o en relación al estudio local para eventuales rescates. En estas circunstancias los resultados obtenidos sugieren que es muy recomendable un estudio mediante imagen de RMmp ante cualquier decisión de inclusión en un estudio de terapia focal con radioterapia, una vez validada anatómo-patológicamente la RMmp.

### **6.3.2. Cambio en el estadio T tras RM**

El análisis del cambio de estadio T es especialmente relevante por dos razones. Primero el estadio T es uno de los tres elementos principales (junto al Gleason y al PSA) que establece el grupo de riesgo del paciente. Por tanto la mejoría en la definición del T debe contribuir a determinar con exactitud el grupo de riesgo. En segundo lugar, la definición del volumen de tumor detectable (“Gross Tumor Volumen” o GTV en la nomenclatura ICRU empleada en radioterapia) es fundamental en la decisión terapéutica. Para las técnicas de tratamiento locales la caracterización local de la enfermedad influye decisivamente en la elección del volumen a tratar y del tipo de

técnica adecuada al permitir establecer el carácter órgano confinado o no del cáncer de próstata.

Si la RM actúa sobre la estadificación y la decisión de tratamiento lo hace a través de la deficiencia del estadio T (rmT) (ver Diagrama 1, “Hipótesis”).

La RM, en su conjunto, cambia el estadio T en el 79,8% de los casos. Este cambio es independiente de la técnica empleada (75,4% vs 84,2%, RMc vs RMmp, respectivamente  $p=0,351$ , Tabla 28). No obstante la no significación el cambio de estadio se observa en un 8,7% más de pacientes estudiados con RMmp que con RMc.

La no detección de diferencias entre los dos tipos de RM empleadas es contradictorio con el dato de la mayor sensibilidad de la RMmp. Una de las razones que pueden explicar esta no diferencia quizá pueden relacionarse con el proceso de desarrollo en la implementación de la técnica de RMmp, y la curva de aprendizaje radiológica, así como las diferencias entre radiólogos en cuanto al proceso de tránsito por dicha curva de aprendizaje. Es decir, una menor experiencia en el empleo de la RMmp.

Otro factor de donde puede provenir esta diferencia es que se trata de radiólogos experimentados con la RMc. Se ha reportado que la mejoría en la estadificación T prostática aportada por las secuencias de contraste dinámico es particularmente importante para radiólogos menos experimentados (Futterer JJ, et al. 2005).

Un factor no despreciable es el grado de comprensión del radiólogo sobre la relevancia de la información que está aportando del análisis de la RM en general en lo que respecta a la decisión del tratamiento oncológico. En este aspecto es muy probable que existan diferencias entre observadores e intraobservador, según evoluciona la interacción multidisciplinar.

Considerando el cambio de estadio T como una mejoría en la precisión de la estadificación el cambio en un 84,2% de los pacientes estudiados con RMmp es inferior en casi un 10% al reportado del 95% en una serie monoinstitucional (Bloch BN, et al. 2007). Las razones expuesta previamente (en relación a curva de aprendizaje) y el propio hecho del carácter monoinstitucional de ambos estudios puede explicar esta diferencia.

### 6.3.3. Sentido de la variación del estadio T tras RM

Se analizó también la dirección del cambio global en el estadio T (Tabla 29) definiéndose la posibilidad de permanecer igual, subir o bajar de estadio T.

El 71,1 % de los casos aumentaron el estadio T y en el 8,8% disminuyó. La RMmp produjo un 77,2% de incremento en el T y la RMc un 64,9%, pero esta diferencia no fue significativa.

Comparados con otros estudios se observan diferencias. Así Panje en un análisis retrospectivo de 122 pacientes estudiados con RMmp, encuentra un incremento del estadio T en el 43,4% de los pacientes y un descenso en el 12,3% de pacientes (Panje C, 2015).

Otra serie anterior, esta de 199 pacientes y empleando solamente secuencias morfológicas T1 y T2 (Jackson AS, 2005), reporta un incremento del estadio T en el 52% y un descenso en el 3% de pacientes.

Los datos comparados con otros estudios se recogen en la tabla 60.

Tabla 61. Comparativa de estudios

<b>Estudio (autor/año)</b>	<b>Incremento de estadio T</b>	<b>Descenso de estadio T</b>
<b>Jackson 2005 (RMc)</b>	52%	3%
<b>Chang 2014 (RMc)</b>	29%	No reportado
<b>Panje 2015 (RMmp)</b>	43,4%	12,3%
<b>Presente estudio RMc+RMmp</b>	71,1%	8,8%
<b>Presente estudio RMc</b>	64,9%	10,5%
<b>Presente estudio RMmp</b>	77,2%	7,0%

Es conveniente resaltar el dato, aunque estadísticamente no significativo, de los pacientes que no varían en su estadificación clínica tras el estudio mediante RM. Para la RMc fueron 24,6% mientras que para la RMmp fue de un 15,8%. Esto apunta también, e indirectamente, a que es más probable variar el estadio T tras la RMmp que tras la RMc (quedan menos pacientes sin variar el estadio T respecto al total de los estudiados con RMmp).

Los diagramas 2, 3 y 4 muestran gráficamente un resumen de las tablas 32, 33 y 34, respectivamente. Se observa la variación (“migración”) en el estadio T según el estadio T agrupado por su relación con el grupo de riesgo. Los resultados son significativos (RM:  $p=0,000$ ; RMc:  $p=0,008$  y RMmp:  $p=0,000$ )

De manera global un 73,7% de todos los 114 pacientes estudiados mediante RM tenían un estadio T asociado al bajo riesgo (cT1c+cT2a) antes de la RM. Tras la aplicación de RM de cualquier tipo quedaron en un 34,2%. Un 39,5% de los pacientes de bajo riesgo pasó a un grupo de riesgo superior.

Esto indica que no se identifica un grupo de riesgo en el que sea razonable omitir la RM (convencional o multiparamétrica) previa a la Rt. Un resultado similar reporta Panje quien resalta especialmente el resultado en el grupo de bajo riesgo, donde encuentra una significativa aumento de la T estadificación en el 45-50% de los pacientes de bajo riesgo estudiados (Panje C., 2015)

Considerando la creciente recomendación y uso del empleo de braquiterapia como sobreimpresión, tal como se ha comentado previamente, es otro motivo adicional para recomendar la aplicación de RM en cualquier grupo de riesgo, siempre que se considere la braquiterapia en el tratamiento.

#### **6.3.4. Interpretación e implicaciones clínicas**

En los dos análisis previos determinamos cuantos pacientes cambiaban de estadio T en general tras la RM. En el sentido del cambio se caracterizó en que dirección lo hacían. Para analizar el significado de los cambios en el estadio T tras RM se analiza estadio por estadio como ocurre la variación, es decir, cuantos pacientes de cada estadio clínico inicial permanecen o pasan a uno otro estadio (Tablas 30, 31 y 32). Es un intento más exhaustivo de caracterizar la contribución de la RM. Este aspecto es una continuación ampliada y detallada de los dos previos. En este caso el análisis se hará fundamentalmente descriptivo dejándose la consideración estadística para la agrupación de estadios T según su contribución grupo de riesgo (6.4).

Para el conjunto de ambos tipos RM se detecta un desplazamiento del grupo de riesgo en dirección al incremento de valor (Tabla 30). Como se observa en la tabla 30 el porcentaje de individuos a la derecha y arriba de las casillas que indican la concordancia



entre determinación clínica y por RM es mayor que el que queda abajo y a la izquierda. Este es el conjunto de los pacientes que han incrementado su estadio T después de ser estudiados con RM. Los porcentajes están referidos al total por filas que indica el desplazamiento del estadio T tras la RM. Tras cualquier tipo de RM permaneció igual el 17,1% de los pacientes clínicamente estadificados como T1c (cT1c) migrando a estadio superiores el 82,9%. Permaneció como rmT2a el 35,7% de los cT2a ascendiendo de estadio el 64,3% de los pacientes. Resaltamos que el 11,4% y el 7,1 % de los paciente cT1c y cT2a respectivamente pasaron al estadio rmT3a. Ningún paciente cT2b permaneció como tal tras la RM, migrando a estadio superiores el 75% de los mismos. El comportamiento en las tablas que analizan cada tipo de RM por separado es descrito de manera similar (Tabla 31: RMc; Tabla 32: RMmp). Resaltar que el cambio a estadio rmT3a fue dependiente mayoritariamente de la RMc sobre el grupo cT2a y en menor medida de la RMmp sobre el cT1c. Hay un caso muy peculiar en el grupo analizado como RMmp de un paciente cT3b en el cual no se consigue identificar lesión (rmT1c).

A los fines de análisis del estudio la detección de enfermedad T3 oculta (rmT3) establece un dilema en el manejo clínico cuya posible solución más correcta, en el marco de la evidencia disponible, discutimos más abajo.

Una situación de interés también proviene del grupo estudiado con RMmp. El 25% de los cT2a se convirtieron tras la RMmp en rmT3b. Considerando que el grupo RMmp tenía significativamente mayor número de pacientes del grupo de riesgo bajo y la elevada especificidad de la RM para la detección del estadio T3 extenso (Jager C.J. et al., 1996; Cornud F. et al., 2002 ) este hallazgo sugiere que en estos pacientes hubo una elevada subestadificación clínica que, de no haberse aplicado la RM, podía conducir a un fracaso terapéutico, por omisión de TDA (en caso de ser de riesgo bajo o intermedio el resto de factores:psa y gleason) o por empleo de braquiterapia (aceptable en el grupo cT2a) que habría conducido a un fracaso “geográfico” (al dejar fuera del volumen de tratamiento zonas afectas por CaP. Estos datos son coherentes con la elevada capacidad de detección del CaP localizado descrita para la RMmp (Sala E. et al., 2006; Bloch B.N. et al., 2007; Ren J. et al., 2009).

Al margen de este análisis la definición más precisa del estadio T incluso cuando implique el descenso del estadio es una información útil. Complementa la caracterización local de la enfermedad. Permite ofrecer al paciente determinadas

aproximaciones de alta eficacia y toxicidad limitada pero que tienen un margen o distancia efectiva de tratamiento muy reducido.

Subestimar el tamaño tumoral local puede conducir a un fracaso y sobreestimarlos priva al paciente de opciones con excelente rango terapéutico, sustentada por alto nivel de evidencia, como la braquiterapia o la combinación de braquiterapia y radioterapia externa.

La migración a T3a por sus especiales implicaciones a la hora de establecer el grupo de riesgo (paso al alto riesgo) o porque su presencia teóricamente puede excluir al paciente de la indicación de ciertos tipos de braquiterapia, merece una consideración aparte. En la Introducción se expuso el tema de la sensibilidad de la RM para detectar enfermedad extraprostática. Todo apunta, como se comentó, que depende de la extensión de la mismas. De los estudios de correlación RM/AP se plantea que es baja cuando se trata de enfermedad microscópica o focal ( $< 1$  mm) mientras que aumenta acercándose casi al 100% de sensibilidad cuando es más extensa ( $> 3$  mm). Sin embargo este tipo de hallazgo en RM y sus implicaciones en cuanto al tratamiento oncológico es objeto de debate en la literatura científica. ¿Se debe modificar el tratamiento de un paciente cuyos otros factores de riesgo (PSA y Gleason) son propios de un riesgo bajo o intermedio bajo ante el hallazgo en RM de extensión extraprostática limitada (rm focal) pasándolo al tratamiento propio de un alto riesgo? Recordemos que esto implicaría TDA neoadyuvante y durante 24 meses, y que probablemente le excluiría de la indicación de braquiterapia exclusiva e incluso como sobreimpresión (para el caso de la braquiterapia LDR).

Dada la elevada especificidad (95-98%) de la RM para este tipo de hallazgo (Jager C.J. et al., 1996; Cornud F. et al., 2002) es de muy alta probabilidad que su hallazgo se relacione con verdadera enfermedad extraprostática.

Para discutir cual debe ser la actitud ante este hallazgo resulta orientativo un reporte sobre pronóstico de pacientes prostatectomizados. El estudio revisó datos SEER (*"Surveillance, Epidemiology, and End Results"*) referentes a 60165 pacientes tratados con prostatectomía entre los años 1995 y 2002, con un seguimiento medio de 10 años. Compararon la mortalidad CaP específica entre pacientes clínicamente diagnosticados como enfermedad órgano confinada (cT1-2) entre los que algunos el estudio la pieza de prostatectomía mostró enfermedad pT3 oculta con los cT3 confirmados

patológicamente (Muralidhar V. et al., 2015) Estos autores plantean que el el pT3a oculto de riesgo bajo o intermedio (Gleason  $\leq 7$ ) se traten con cT2a, dado que encuentran una evolución clínica similar a este grupo. En cambio para el pT3a de riesgo alto (Gleason  $>7$ ) o pT3b se siga una conducta de intensificación del tratamiento radioterápico, incluyendo TDA prolongado (24 meses). En este estudio los pacientes con enfermedad T3 oculta tuvieron la menos de la mitad del riesgo de mortalidad cáncer CaP específica que los paciente cT3. A partir de estos datos plantean que los pacientes en que la RM revela enfermedad T3a oculta de riesgo bajo o intermedio (Gleason  $\leq 7$ ) candidatos a radioterapia puedan ser excluidos de TDA prolongado. Mientras que los pacientes con T3b oculto (rmT3b) o T3a oculto (rmT3a) candidatos a radioterapia deben ser tratados de manera más agresiva, incluyendo TDA prolongado.

#### **6.4. CAMBIO DEL ESTADIO T TRAS RM AGRUPANDO LOS ESTADIOS T DE ACUERDO A SU RELACIÓN CON LA CONFORMACIÓN DE GRUPOS DE RIESGO**

##### **6.4.1. El estadio T, el grupo de riesgo y el tratamiento.**

La elección final de un determinado tratamiento como el más recomendado para un determinado paciente está determinado por diferentes factores relacionados con la enfermedad, con el paciente y con el oncólogo: las características biológicas y clínicas de la enfermedad, la disponibilidad de la tecnología, experiencia y habilidades del oncólogo radioterápico, preferencias del paciente y del oncólogo, condiciones físicas y comorbilidades, etc.

La recomendación del tratamiento ideal para un paciente con CaP, apartando las diferentes condicionantes no relacionadas a la enfermedad antes mencionadas, depende como se ha expuesto en la introducción fundamentalmente del grupo de riesgo.

El grupo de riesgo significa establecer un grado de probabilidad de diseminación y recidiva o curación tras el tratamiento oncológico. El estadio T tiene valor en sí mismo por la consideraciones específicas en cuanto a márgenes y técnica e influye en otras

decisiones más allá de su importancia en el tratamiento local a partir de su aporte al grupo de riesgo.

El objetivo fundamental con el que se solicitó la RM de cualquier tipo y la información fundamental que aporta (aunque no está limitada a ella) es en relación a precisar el estadio local o estadio T. La identificación del estadio T es la vía por la cual la RM contribuye a la clasificación en determinado grupo de riesgo y a la elección del tratamiento radioterápico (Diagrama 1, hipótesis).

Tal como se comentó antes el análisis de los datos obtenidos se ha estructurado dos formas generales. La primera es analizando el comportamiento aislado del estadio T antes y después de la evaluación por RM, en especial diferenciado RMe de RMmp, discutida previamente. El siguiente análisis parte de agrupar de manera conjunta los diferentes niveles del estadio T según su asociación a cada grupo de riesgo. Así el bajo riesgo incluye los T1 a T2a, de manera que para el análisis de datos en relación al estadio T se agruparon de manera conjunta T1-T2a. La siguiente asociación fue el T2b-T2c ( que juntos conforman el riesgo intermedio) y por último el grupo formado por los T3a y b.

Las tablas 33, 34 y 35 contienen la agrupación lógica, según su vinculación a la construcción de grupos de riesgo, de los datos provenientes del registro y representación precedente sobre el efecto de la RM sobre cada estadio T independiente (Tablas 30, 31 y 32 ya comentadas previamente).

Al observar los resultados de comparar el estadio T agrupado por relación al grupo de riesgo antes y después de la RM (Tablas 33, 34 y 35) llama la atención el paso de pacientes desde estadios T asociados al bajo riesgo hacia estadios T asociados al riesgo intermedio. De forma general cuando se aplica un estudio de RM permanecen en riesgo bajo según el T el 36,9% de los pacientes que inicialmente tenían esos estadios (porcentaje expresado sobre el total del grupo según riesgo) mientras que el 63,1% aumentarán de estadio. La RMc deja un 46,3% en el mismo grupo asociado a bajo riesgo mientras que aumentan el 53,7% de los pacientes y la RMmp deja solamente un 27,9% pasando a grupos más altos al 72,1% de los pacientes, siendo la que más contribuye a este tipo de migración. Cuando vemos los T asociados al riesgo intermedio de forma general permanecen los mismos que aumentan (38,1% ) y esto ocurre igual en el grupo estudiado con RMc y RMmp (38,1% y 33,3% respectivamente).

Se observa en la tabla 33 al ver los totales como cualquier tipo de RM reporta un menor número de T asociado al riesgo bajo (73,7% vs 34,2%, cT vs rmT), desplazando estos pacientes a los grupos de T asociado a riesgo intermedio y alto, con un aumento de 19,3 % y 20,2 % respectivamente. Al evaluar estadísticamente esta discrepancia es estadísticamente significativa)  $p=0,000$ , prueba de McNemar-Bowker.

Resumimos este cambio en la siguiente tabla (Tabla 62).

Tabla 62. Distribución del estadio T agrupado según su asociación al grupo de riesgo, antes y después de la RM

<b>T agrupado</b>	<b>cT</b>	<b>RMc</b>
<b>Bajo riesgo</b>	73,7%	34,2%
<b>Riesgo intermedio</b>	18,4%	37,77%
<b>Riesgo alto</b>	7,9%	28,1%

Porcentajes expresados sobre el total de pacientes estudiados, n=114

Se observa en la tabla 34 al ver los totales como la RMc reporta también menor número de T asociado al riesgo bajo (71,9% vs 42,1%, cT vs rmT), desplazando también estos pacientes a los grupos de T asociado a riesgo intermedio y alto, con un aumento de 5 % y 24,5 % respectivamente. Al evaluar estadísticamente esta discrepancia es estadísticamente significativa ( $p=0,008$ , prueba de McNemar-Bowker). Resumimos la distribución del T agrupado antes y después de RMc en la Tabla 63.

Tabla 63. Distribución del estadio T agrupado según su asociación al grupo de riesgo, antes y después de la RMc

<b>T agrupado</b>	<b>cT</b>	<b>RMc</b>
<b>Bajo riesgo</b>	71,9%	42,1%
<b>Riesgo intermedio</b>	15,8%	21,1%
<b>Riesgo alto</b>	12,3%	36,8%

Porcentajes expresados sobre el total de pacientes estudiados, n=57

Se observa en la tabla 35 al ver los totales como la RMmp reporta también menor número de T asociado al riesgo bajo (75,4% vs 26,3%, cT vs rmT), desplazando estos pacientes a los grupos de T asociado a riesgo intermedio y alto, con un aumento

de 50,9% y 16,0 % respectivamente. Al evaluar estadísticamente esta discrepancia es estadísticamente significativa ( $p=0,000$ , prueba de McNemar-Bowker). Resumimos la distribución del T agrupado antes y después de RMmp en la Tabla 64.

Tabla 64. Distribución del estadio T agrupado según su asociación al grupo de riesgo, antes y después de la RMmp

<b>T agrupado</b>	<b>cT</b>	<b>RMc</b>
<b>Bajo riesgo</b>	75,4%	26,3%
<b>Riesgo intermedio</b>	3,5%	54,4%
<b>Riesgo alto</b>	3,5%	19,3%

Porcentajes expresados sobre el total de pacientes estudiados,  $n=57$

Los diagramas 2, 3 y 4 representan visualmente el movimiento de los pacientes en cuanto a T agrupado por riesgo según tipo de RM. Esta representación facilita la percepción de este “efecto” resultante de estudiar con RM pacientes de CaP. Las tablas 33, 34 y 35 junto a estos gráficos contienen los datos esenciales que describen la acción primaria de la RM de la cual se derivan todos los resultados en cuanto a los cambios en la decisión de tratamiento.

Una posible razón de las diferencias que se observan en la aportación de cada tipo de RM puede estar en relación con la menor sensibilidad de la RMc. Al emplear sólo secuencias anatómicas le puede costar más trabajo detectar y caracterizar enfermedad de menor cuantía y sin embargo detecta adecuadamente enfermedad local más avanzada. Sin embargo, esta explicación es válida para la diferencia en riesgo intermedio pero no explica la diferencia en enfermedad local avanzada (vinculada al grupo de riesgo alto). Bajo el supuesto de que la razón proviene de la diferencia en sensibilidad los valores en los grupos más avanzados debieron ser al menos similares o algo superiores para la RMmp.

Esto nos lleva a otra posible razón de la asimetría observada y que puede explicar la diferencia descrita para ambos grupos de estadio con los dos tipos de RM aplicados.

Esta otra explicación parte de considerar la asimetría inicial detectada en el análisis descriptivo en cuanto a asignación de grupo de riesgo, cuya posible explicación ya se ha discutido previamente. En el caso de la RMc, detecta alto riesgo por T en

pacientes cuyos otros factores determinantes del grupo de riesgo (PSA y Gleason) sugieren la probabilidad de tumores más avanzados. En el caso de la RMmp, que recibió más pacientes de un grupo de riesgo clínico menor, mejoró la detección aumentando el número de pacientes con un estadio T superior, en un porcentaje de los casos pasándolos a estadios T asociados al riesgo alto, a pesar de que los otros factores de riesgo agrupados indicaban riesgos menor y por lo tanto menor posibilidad de tumores localmente avanzados.

Probablemente al tomar decisiones sin RM estemos asumiendo estadios T inferiores. Derivado de estos resultados y de esta interpretación se sugiere que las decisiones sobre tratamientos locales, en las que más influye la más exacta definición de la extensión local de la enfermedad (T), deben ser tomadas siempre sobre la base de imagen de RM del tipo que se disponga.

La tendencia a que pacientes con estadios T asociados al bajo riesgo puedan migrar de estadio merece consideración aparte. Este hallazgo requiere un análisis más profundo con mayor número de pacientes ya que pone en cuestión el planteamiento de las guías europeas de urología de no realizar RM a los pacientes de riesgo bajo. En base a nuestros datos el grueso de cualquier tipo de migración proviene de los pacientes definidos clínicamente con estadios T asociados al bajo riesgo. La tendencia de migración es a aumento del estadio T lo cual, como veremos más adelante, puede afectar la evaluación del grupo de riesgo siendo los casos de descenso de estadio aislados. Sin embargo, a favor del criterio de las guías está muchos de los cambios siguen siendo a estadios con enfermedad órgano confinada.

Otros autores han analizado el estadio T agrupado según su relación con el grupo de riesgo. Se observan las escasas diferencias en cuanto a los resultados obtenidos mediante RM para los estadio asociados al riesgo bajo e intermedio. En el estadio de alto riesgo la coincidencia es casi total con el estudio de Horsley. (7,7% vs 7,9% el presente estudio). Es llamativo que el estudio de Horsley está basado en RMc. Esto sugiere, junto al contexto de mayor experiencia propia en RMc y proceso de aprendizaje en RMmp, que para los estadios de alto riesgo en el presente estudio el peso de la evaluación fue sobre secuencias morfológicas.

Llama la atención en el presente estudio el elevado porcentaje de pacientes clasificables como estadios T clínicos asociados al bajo riesgo (T1-T2b) en relación a tres

estudios. Sin embargo otros dos estudios (Jackson 2005 y Couñago 2015) muestran datos más próximos a los aquí reportados. Al ser la evaluación diagnóstica de la que provienen este estadiaje bastante estándar (TR, ecografía transrectal y CT) cabe suponer dos posibilidades. La primera es que la existencia de estudios con elevado porcentaje de pacientes con estadios clínicos asociados al bajo riesgo esté reflejando un diagnóstico precoz urológico basado en estudios con PSA en población de riesgo y remisión temprana al urólogo. La segunda, y no cuantificada, es un proceso de selección quirúrgico riguroso que excluye de cirugía una parte importante de los pacientes con estadios localizados. Probablemente en relación a población de edad avanzada con comorbilidades que dificultan el manejo anestésico o el beneficio de la indicación de cirugía. Sin embargo, al revisar las edades incluidas en los estudios se encuentra un comportamiento bastante similar. La mediana de edad del presente trabajo estaba en 71,5 pacientes con un rango superior que alcanzaba los 84 años. La mediana del estudio de Horsley estaba en los 72 años, con un rango superior en los 85 años (Horsley et al., 2015), la mediana del estudio de Jackson estaba en los 69 años, con un rango superior en 79 años (Jackson et al., 2005). El estudio de Chang (Chang et al., 2014) trabajo con pacientes con una mediana de edad de 69 años, con rango máximo de 80. La mediana del estudio de Panje estaba en los 71,5 años con un rango superior en 83,3 años (Panje, et al., 2015). Yamaguchi (Yamaguch et al., 2015) estudia pacientes con una mediana de edad de 73 años y máximos de 85 años (este autor no se incluye en la siguiente tabla comparativa porque la forma en que expresa los resultados hace difícil incluirlos en la estructura de la tabla, en cuanto a que no estratifica por T asociado al riesgo sino por grupo de riesgo considerando los otros factores. Couñago (Couñago et al., 2015) estudia pacientes con una edad media de 69 años y máxima de 75 años. Esta comparación que indica relativa similitud en la edad apunta a que el factor más probable sea el diagnóstico precoz. En cuanto a este argumento es especialmente relevante el estudio de Couñago (Couñago et al., 2015) que en los grupos asociados al bajo riesgo reporta un porcentaje bastante alto de pacientes (87,2%) y ha trabajado con una población de origen geográfico aproximadamente similar a la que se reporta en este estudio. Sin embargo es llamativo que los dos estudios con porcentaje de T clínico asociado al bajo riesgo (Jackson 2005 y Couñago 2015) son los que coinciden en edades menores. Esto hace que la posibilidad de influencia de los criterios de selección quirúrgica influyan. Estos



estarían recibiendo pacientes más jóvenes en estadio clínicos precoces para evaluar radioterapia mientras que en el presente estudio los pacientes en estadios clínicos precoces son de edades mayores.

La tabla 65 muestra el resumen de los estudios comentados anteriormente.

Tabla 65. Distribución del estadio T en diferentes estudios de CaP antes y después de la RM en próstata (para cualquier tipo de RM)

Estadio T	Estudio	Estadificación clínica inicial	Estadificación mediante RM
<b>T1-2a</b>	Jacson 2005 (RMc, n=199)*	75%	46%
	Chang 2014 (RMc, n=115)*, **	65,2%	73,0%
	Horsley 2015 (RMc, n=509)	49,9%%	40,1%
	Couñago 2015 (RMmp, n=274)	87,2%	24,5%
	Panje 2015 (RMmp, n=122)**	43,4%	19,4%
	Presente estudio	73,7%	34,2%
<b>T2b-c</b>	Horsley 2015 (RMc, n=509)	39,7%	32%
	Couñago 2015 (RMmp, n=274)	11,0%	57,3%
	Panje 2015 (RMmp, n=122)**	36,1%	40,6%
	Presente estudio	18,4%	37,7%
<b>T3a-b, T4</b>	Jackson 2005 (RMc, n=199)	25%	55%
	Chang 2014 (RMc, n=115)*, **	34,8%	26,9%
	Horsley 2015 (RMc, n=509)	10,4%	7,7%

Couñago 2015 (RMmp, n=274)	1,8%	18,2%
Panje 2015 (RMmp, n=122)**	20,5%	37,7%
Presente estudio	28,1%	7,9%

\* Estos autores no analizan separadamente T2a,T2b y T2c. ; \*\* No incluye el T4

En este apartado se concluye que una vez aplicada cualquier tipo de RM disminuye en un 39,5% de pacientes estadificados como T asociado al bajo riesgo (cT1c y cT1a). Esto indica que tras el estudio con cualquier tipo de RM incrementan su estadio T un 39,5% de los pacientes con T asociado al bajo riesgo. La RM detecta un estadio T asociado al riesgo intermedio (cT1b y cTc) en el 19,3% más que los detectados antes de aplicarla. En cuanto al T asociado al alto riesgo (cT3 y cT4) se detecta en el 20,2% más de pacientes que sin dicha evaluación. Estas diferencias son estadísticamente significativas.

La RMc y la RMmp disminuyen en un 29,8% y en un 49,1%, respectivamente, de pacientes los estadios T asociados al bajo riesgo. Este porcentaje de pacientes está pasando a estadios T asociados a grupos de riesgo superior. La RMc y la RMmp incrementan la presencia de T asociado al riesgo intermedio en un 5,3% y 50,9%, respectivamente, de los pacientes más que los detectados clínicamente. Se detecta un 24,5% y un 15,8% más de pacientes con T asociado al alto riesgo tras el estudio de RMc y RMmp, respectivamente. Estas diferencias son estadísticamente significativas.

## 6.5. CAMBIO (“MIGRACIÓN”) EN EL GRUPO DE RIESGO COMO CONSECUENCIA DE LA APLICACIÓN DE LA RM DE CUALQUIER TIPO

La RM contribuye a la decisión del tratamiento a partir de la variación del estadio T, en cuyo caso influye en la técnica y volumen local. Sin embargo el estadio T forma parte de la composición clásica del grupo de riesgo (ver introducción). Dado que hay otros dos factores fundamentales para definir el grupo de riesgo (PSA y puntaje de Gleason) el impacto de una variación del estadio T no siempre modifica el grupo de riesgo. Por ejemplo un paciente cT1c definido como alto riesgo por PSA mayor o igual a 20 o Gleason igual o mayor a 8 puede migrar tras la RM a rmT3a o b. Esto influirá en el

volumen y dosis regional. Sin embargo el paciente sigue siendo formalmente alto riesgo a los fines del presente estudio. Visto en esta perspectiva debemos esperar una menor contribución en cuanto a la migración en grupo de riesgo.

Por otra parte detectar la migración en el grupo de riesgo puede ser importante para el conjunto del tratamiento oncológico. En este caso influye en volumen y en la necesidad o no de tratamiento de deprivación hormonal neoadyuvante o neoadyuvante/adyuvante.

La migración a grupos de riesgo superiores tiene consecuencias prácticas en cuanto a la repercusión sobre el tratamiento a ofrecer al paciente. Son pacientes que de no haber sido evaluados mediante RM estarían recibiendo un tratamiento subóptimo, tanto por volúmenes de tratamiento como por la necesaria asociación de hormonoterapia que requiere el alto riesgo. Un tratamiento con esta discordancia aumenta la probabilidad de recidiva. La relevancia de este hallazgo en el grupo de bajo riesgo es crucial porque son los pacientes a quienes se les ofrece el tratamiento más limitado en márgenes y volumen disponible: la braquiterapia.

En la tabla 36 se muestran los resultados de la influencia global de cualquier tipo de RM sobre el grupo de riesgo.

Estos datos se interpretan como presencia de discrepancias a favor de RM, si no se hiciera la RM habría 18 pacientes (56,7%) de pacientes de RI y RA que seguiríamos considerando como bajo riesgo. Habrían 10 pacientes de alto riesgo (21,3%) que estarían en un grupo inferior RM. Las implicaciones de este error en el grupo de riesgo conducen a tratamientos inferiores con mayor probabilidad de fracaso. Como consecuencia de la aplicación de la RM incrementó la estadificación en 28 pacientes (77,5%). Esto evitó tratamientos inferiores y, potencialmente, aumentó la probabilidad de curación. Los resultados presentados sugieren una mayor utilidad en los de riesgo bajo e intermedio que pueden cambiar a grupos de riesgo superiores. Esta posibilidad es relevante clínicamente y contradictoria con algunas guías (guía europea de urología 2015).

El índice  $k$  de 0,586 indica una concordancia moderada, proveniente del grupo de pacientes situados en la diagonal sombreada en azul, donde se sitúa la coincidencia de grupos de riesgo pre y post RM.

Sería interesante un estudio sobre el impacto de la introducción de la RM sobre el control bioquímico, control local y supervivencia en pacientes de riesgo intermedio y bajo. La historia natural y la cinética de respuesta/recidiva en CaP obliga a estudios prolongados que no hacen previsible disponer próximamente de datos de esta naturaleza.

En el grupo de alto riesgo no se produjeron cambios tras la aplicación de cualquier tipo de RM sin embargo, como se comentará más adelante la RM contribuyó en la localización y caracterización de la enfermedad prostática lo cual puede influir en el tratamiento local, por permitir o contraindicar la braquiterapia como sobreimpresión (aunque no en la indicación de tratamiento sistémico de deprivación androgénica). En el contexto actual de desarrollo de las técnicas de radioterapia altamente conformada, con la tendencia al contorno por dosis diferenciando subregiones de riesgo dentro del blanco terapéutico la potencialidad de la RM para identificar estas subregiones de mayor riesgo es el complemento imprescindible para el desarrollo de estas aproximaciones terapéuticas. Potencialmente esto puede mejorar la relación riesgo/beneficio actuando sobre ambos aspectos: eficacia al escalar dosis en subregiones y seguridad al ser zonas limitadas con menor repercusión sobre órganos sanos vecinos (órganos a riesgo en la terminología de oncología radioterápica) que la que se produciría si la escalada de dosis es a la próstata completa. La reciente evidencia sobre el impacto de la escalada de dosis en la supervivencia (Kabalsi A. et al., 2015) incrementa el interés de este enfoque guiado por la imagen de RM.

En el contexto actual, si no es previsible la posibilidad de realizar sobreimpresión con braquiterapia (por contraindicación de cualquier tipo) quizá no sea imprescindible la realización de RM. Esto es coincidente con la recomendación de diferentes autores (Heidenreich A. et al., 2014; Guías Europeas de Urología 2016). Pero sí sería conveniente al definir zonas de mayor riesgo biológico que pueden influir en la planificación y evaluación dosimétrica. Igualmente el hallazgo y ubicación de las regiones de extensión extraprostática en estos casos también puede beneficiar en términos de riesgo/eficacia al permitir individualizar los márgenes por subregiones.

Los datos recientes sobre escalada de dosis, que apuntan al beneficio de dicha escalada sobre la supervivencia global, sin embargo, excluyen el grupo de bajo riesgo de ese beneficio (Kalbasi A. et al., 2015). En la editorial asociada a este estudio, de manera

ilustrativa de las implicaciones sobre el bajo riesgo al analizar las recomendaciones prácticas que pueden derivarse expresa que quizá la dosis óptima en el bajo riesgo sea “0 Gy” (Gray P.J. & Zietman A.L. 2015). Es decir, observar al grupo de riesgo puede que sea en la mayoría de estos pacientes la mejor actitud. De ahí que en términos generales de porcentaje sobre la población la actitud sobre este grupo afecta poco el curso de la enfermedad. Si la vigilancia activa se decide como actitud terapéutica la importancia de identificar correctamente al bajo riesgo es de gran relevancia.

### **6.5.1. Efecto en el grupo de riesgo como consecuencia de la aplicación de la RMc**

Se analizó el comportamiento del grupo de riesgo en los pacientes estudiados mediante secuencias anatómicas exclusivas (RMc, n=57, Tabla 37). Se encuentra un compartimiento similar en términos generales al de la tabla 36. En este caso se ha conservado la casilla del porcentaje por grupo según RMc (% con RM) lo cual permite conocer la composición de cada grupo de riesgo definido por RM, es decir, de que grupo de riesgo pre RMc provienen los pacientes de cada grupo post RMc. Debe leerse siguiendo la columna.

De los 10 clasificados clínicamente (TR, CT y ecografía) como de riesgo bajo 4 (el 40% de los pacientes de bajo riesgo por estadificación clínica) pasaron al grupo de riesgo alto tras la RM. No hubo migración al grupo de riesgo intermedio. Permanecieron en el mismo grupo de riesgo 6 pacientes (60%).

En el caso del grupo de riesgo intermedio pasaron a alto riesgo 6 pacientes (27,3% del total sobre la base del riesgo clínico inicial), mientras que 2(9,1%) descendieron al grupo de bajo riesgo. Permanecieron como RI tras RM 14% (63,6%).

En el grupo de alto riesgo no se produjeron cambios tras la aplicación de la RM. Esto está en relación con la contribución del valor del PSA y del Gleason a la definición de grupo de riesgo.

La discrepancia encontrada resultó estadísticamente significativa ( $p=0,007$ ) indicando que el desplazamiento a la derecha, en la dirección del incremento del grupo de riesgo, observada en la tabla es significativa. La concordancia encontrada fue buena (coeficiente kappa = 0,656) indicando que también es significativo la coincidencia de

grupo de riesgo, es decir, que la RMc contribuye, significativamente desde el punto de vista estadístico a confirmar el grupo de riesgo clínicamente establecido.

### **6.5.2. Efecto en el grupo de riesgo como consecuencia de la aplicación de la RMmp**

Se analizan ahora los datos considerando sólo la aplicación de la RMmp (secuencias T1-T2, difusión y contraste dinámico) (Tabla 38, n=57)

De los 22 clasificados clínicamente (TR, CT y ecografía) como de riesgo bajo 10 (el 45,5% de los pacientes de bajo riesgo por estadificación basada en TR, CT o ecografía) pasaron al grupo de riesgo intermedio tras la RM. Pasaron al grupo de alto riesgo tras la RMmp 4 pacientes (18,2%). Permanecieron como bajo riesgo 8 pacientes (36,4%). En el caso del grupo de riesgo intermedio pasaron a alto riesgo 6 pacientes (27,3% del total sobre la base del riesgo clínico inicial), mientras que 2 (9,1%) descendieron al grupo de bajo riesgo. Permanecieron en el mismo grupo (RI) 20 pacientes (80%).

Como puede apreciarse el compartimiento es similar en términos generales al obtenido con RM en general o con la RMc. En este caso también se ha conservado la casilla del porcentaje por grupo según RMc (% con RM) lo cual permite conocer la composición de cada grupo de riesgo definido por RM, es decir, de que grupo de riesgo pre RMc provienen los pacientes de cada grupo post RMc. Debe, por tanto leerse según la columna. La casilla de porcentaje según estadificación clínica (% sin RM) indica la relación del movimiento del grupo de riesgo tras la RMmp. Debe leerse siguiendo la fila

En el grupo de alto riesgo tampoco se produjeron cambios tras la aplicación de la RMmp. Esto probablemente esté causado por misma razón explicada en el grupo estudiado con RMc: la importancia de la contribución del valor del PSA y del Gleason. Las consideraciones discutidas para la RMc son también válidas para este tipo de RM.

La discrepancia encontrada resultó estadísticamente significativa ( $p=0,007$ ) indicando que el desplazamiento a la derecha, en la dirección del incremento del grupo de riesgo, observada en la tabla es significativa. La concordancia encontrada fue moderada (coeficiente kappa = 0,489) indicando que hay alguna contribución de la RMp, significativamente desde el punto de vista estadístico a confirmar el grupo de riesgo clínicamente establecido. La mayor concordancia encontrada con la RMc puede tener

que ver con su menor sensibilidad reporta en la literatura. Puede especularse que según se incrementa la sensibilidad de la imagen los resultados deben discrepar más de los provenientes de la evaluación clínica habitual.

En resumen, en relación al grupo de riesgo la aplicación de cualquier tipo de RM disminuye el porcentaje de pacientes grupo de riesgo bajo en un 13,2% respecto a los de los pacientes identificados en ese grupo sin RM. Esto significa que un 13,2% de los pacientes de bajo riesgo está pasando a grupos de riesgo mayores. El grupo de riesgo intermedio disminuye en un 2,7% tras la RM. Este porcentaje de pacientes está pasando, fundamentalmente, al riesgo alto. El grupo de alto riesgo aumenta en un 15,7% de pacientes como consecuencia de la evaluación mediante RM. Estas diferencias son estadísticamente significativas.

La RMc y la RMmp, disminuyen en un 3,5% y en un 22,8%, respectivamente, los pacientes clasificados como de bajo riesgo. Este porcentaje de pacientes están pasando a grupos de riesgo superior. Sobre el grupo de riesgo intermedio la RMc provoca una disminución del 14% de pacientes, que estarán pasando al alto riesgo, fundamentalmente. En este grupo el porcentaje de pacientes estudiados con RMmp aumenta en un 8,7% respecto a los estudiados clínicamente. La RMc y la RMmp aumentan el número de pacientes clasificados como de alto riesgo en un 17,5% y 14,5% de pacientes, respectivamente, respecto al valor inicial sin RM. Estas diferencias son estadísticamente significativas.

## **6.6. EFECTOS DE LA APLICACIÓN DE LA RM SOBRE LA DECISIÓN DE TRATAMIENTO**

La decisión de tratamiento radioterápico tiene varios componentes: volúmenes de tratamiento, tipo de técnica a utilizar para alcanzar adecuadamente estos volúmenes y necesidad o no de deprivación androgénica asociada a la radioterapia.

Existen otros aspectos de la decisión de tratamiento que no consideraremos porque están sujetos a consideraciones en las que los datos de imagen tienen un papel potencialmente menos significativo, dependiendo en su decisión de comorbilidades, sintomatología obstructivas, tecnología de administración de radioterapia y de control

de imagen en el tratamiento. Entre estos factores están la dosis por fracción y los márgenes biológicos y geométricos del tratamiento.

#### **6.6.1. Variación en la técnica de tratamiento radioterápico inicial propuesto tras considerar los resultados de la RM**

La elección de técnica está proviende del grupo de riesgo y de los datos de enfermedad local. Indirectamente está asociado parcialmente a volúmenes anatómicos de tratamiento. La braquiterapia LDR está vinculada al tratamiento exclusivo de la próstata, la combinación de RTE/LDR o el uso exclusivo de RTE implica que se incluirá el volumen definido por las vesículas seminales y en algunos casos pueden incluirse los ganglios pélvicos.

Globalmente la aplicación de cualquier tipo de resonancia no produjo un cambio significativo en la decisión del tipo de tratamiento radioterápico (Tabla 39). Tampoco se encuentran discordancias al analizar por separado la RMc (Tabla 40) o la RMmp (Tabla 41). Esto sugiere una débil influencia, en términos cuantitativos, de la RM y su subtipos en la elección de técnicas de tratamiento. Esto puede explicarse porque en la decisión propuesta y en la finalmente tomada (que se ajustó en su registró estrictamente a la referida en la historia clínica original) influyen diversos factores clínicos y de preferencia del paciente. El volumen prostático, las comorbilidades que dificultan la anestesia, lo adecuado del flujo urinario, la existencia de una resección transuretral previa en un período menor de 6 meses, entre otras son factores que pueden influir en la decisión de braquiterapia (exclusiva o como sobreimpresión).

También influye la disponibilidad tecnológica que hace más o menos frecuente su elección como opción (de no estar disponible se le oferta en otro centro y muchos pacientes son reacios a las molestias que esto significa). En este sentido se comenzó a realizar registros de RMc orientada a preguntas específicas en función de objetivos de radioterapia y de manera más o menos sistemática a partir de noviembre de 2009. La braquiterapia LDR comenzó a emplearse como técnica propia en marzo de 2012.

No obstante a la no significación estadística los datos muestran un número de pacientes cuya decisión cambia, y esto tiene una importancia cualitativa independiente de la significación estadística.



Al aplicarse una RM en 11 casos de los tenían propuesta inicialmente LDR exclusiva la decisión cambia hacia un incremento del volumen de tratamiento con la adición de radioterapia externa (n=9) o la contraindicación de cualquier forma de braquiterapia (n=2) (Tabla 39). Eso está en probable relación con una subestadificación previa a la RM (en concordancia con los datos analizados en otros puntos anteriormente discutidos). La importancia de estos 11 pacientes radica en que serían pacientes que se verían afectados por la aplicación de un tratamiento subóptimo que conduciría a una menor probabilidad de control local de la enfermedad y al consiguiente fracaso bioquímico y, probablemente, clínico.

El grupo definido por una propuesta inicial de RTE+LDR es también cualitativamente de interés. La casilla izquierda con 15 pacientes (29,4% del total asignado a RTE+LDR) representa un grupo de pacientes que se benefició de una deescalada de tratamiento radioterápico. Eran, desde el punto de vista de la valoración obtenida con el aporte de la RM, pacientes candidatos a un sobretratamiento. Se ahorraron en estos pacientes toxicidades potenciales sin comprometerse la posibilidad de curación.

En el análisis de la variación de la elección inicial en los pacientes están aquellos en los que no se varió la propuesta inicial (casilla central sombreada en azul). En este grupo tras la RM se corroboró que la decisión parece apropiada. La RM aporta un dato complementario más que no cae en contradicción con los provenientes de decisión clínica. Se tiene una mayor probabilidad de estar ofreciendo un tratamiento mejor, aunque no podemos hablar de significación estadística.

La casilla a la derecha localiza al grupo de pacientes en que se encontró tras la RM alguna contraindicación local a la aplicación de la braquiterapia LDR. Generalmente esta contraindicación parte de la detección de enfermedad extraprostática (rmT3a o rmT3b). Esa migración hacia estadios T vinculados al alto riesgo está descrita y cuantificada en las Tablas 33, 34 y 35 y representa para más fácil percepción visual en los diagramas 2, 3 y 4. La política ante estos pacientes (rmT3a y rmT3b) a lo largo de todo el período en que se registraron los pacientes de esta investigación fue la contraindicación de braquiterapia LDR.

En el curso del período en que se recogieron los datos de para esta investigación no sólo hubo un procesos de variación tecnológica, de introducción de RMmp y de curva

de aprendizaje radiológica. Hubo también una evolución en cuanto a la interpretación oncológica de los resultados según aparecían nuevos datos. El proceso que observamos de migración de pacientes de estadio T vinculados al riesgo bajo (T1c-T2a) o intermedio (T2a-b) a rmT3 aparecen datos, ya comentados, sobre la actuación ante este fenómeno en particular el caso pacientes en los que se detectaba que la enfermedad rebasaba los límites de la próstata (de la pseudocápsula prostática), sin alcanzar vesículas seminales ni otros órganos y estructuras vecinas. Esos autores proponen que en ausencia de Gleason igual o mayor a 7 se traten en lo que a radioterapia respecta como cT2 (Muralidhar V. et al., 2015).

Aunque el debate no está aclarado por la evidencia que pudiera provenir de un estudio clínico con características de fase III (y es improbable que con este objetivo específico se realice alguna vez tanto por la importancia relativa como por el largo tiempo requerido para obtener información de eficacia en cáncer de próstata así como por el número de pacientes que sería necesario para revelar las diferencias en un factor de riesgo con estas características) lo razonable puede ser individualizar estos casos y tratarlos no como altos riesgo, si no como pacientes cuya enfermedad requiere un abordaje local particular en cuanto a márgenes en las zonas sospechosas de extensión extraprostática. Dándole al paciente, como es habitual en oncología radioterápica, participación en la decisión, informándole del estado de opinión, beneficios y riesgos.

Algunos de estos pacientes en el momento actual es posible que pudieran haber recibido braquiterapia probablemente combinada con RTE.

En nuestros pacientes este hallazgo (y así se refleja en los datos referentes a cambio de estadio T y de grupo de riesgo) ocasionó migración en la decisión de volúmenes de tratamiento, tipo de técnica y decisión de hormonoterapia. Sin embargo en el último año estos pacientes en el proceso de toma de decisión fueron debatidos con otra óptica y en algunos de ellos, en función de consideraciones clínicas más amplias y de lo que se viene discutiendo sobre el rmT3a focal se trataron con enfoques propios del riesgo intermedio o intermedio alto, aunque en sus historias y plan de seguimiento se mantiene la alerta sobre este hallazgo y el tipo de decisión tomada.

El problema del rmT3a focal se volverá a comentar cuando se discuta la influencia de la RM sobre la decisión de tratamiento de privación androgénica (TDA).

Las tablas 39, 40 y 41 pueden ser sometidas a un análisis similar. El grupo inicialmente propuesto para RTE exclusiva es interesante en su valoración conjunta porque es sobre este grupo donde la RM ofrece la información que permite aplicar braquiterapia, con las ventajas en eficacia que la evidencia reciente sugiere (Kalbasi A. et al., 2015) . Tanto para la RM en general, como consideradas por separado la RMc y la RMmp se establece la posibilidad de aplicar la braquiterapia LDR en más del 50% de los pacientes definidos por la intención inicial de RTE exclusiva. Considerando conjuntamente la braquiterapia LDR o el uso conjunto de braquiterapia LDR y RTE se observa que el 64,7%, el 68,4% y el 60,0% para RM, RMc y RMmp respectivamente, pasan a poder beneficiarse de esta opción.

#### **6.6.2. Cambio en la decisión de tratamiento radioterápico considerado como posibilidad o no de braquiterapia o necesidad de introducir radioterapia externa (Tabla 42)**

Estos resultados aquí presentados sugieren, al no encontrarse significación estadística en las diferencias observadas, que ambas técnicas de imagen (RMc y RMmp) son homogéneas en cuanto al tipo de contribución a la elección de braquiterapia o RTE. El 70,6% de todos los casos valorables (77 de 109) permite braquiterapia (63,2% vs 78,8%, RMc vs RMmp). La tendencia parece favorecer a la RMmp, sin embargo no se encuentran grandes diferencias.

Como resultado del estudio de imagen en un 1,8% del total de pacientes valorables fue necesario introducir la RTE.

La RM aumentó en un 5,4% los pacientes elegibles para braquiterapia exclusiva y en un 1,8% los pacientes en los que se indicó la adición de braquiterapia como sobreimpresión. Redujo en un 7,2% los pacientes para tratamiento exclusivo con radioterapia externa. Estas variaciones carecen de significación estadística.

La RMc disminuyó en un 1,7% los pacientes candidatos a braquiterapia mientras que la RMmp los aumentó en un 12,7%. El empleo de la braquiterapia como sobreimpresión aumento con la RMc en un 3,5% mientras que no se observó variación con la RMmp. El uso exclusivo de RTE disminuyó en un 1,7% y un 12,75% tras la RMc y la RMmp, respectivamente. Tampoco estos datos son significativos, aunque los

resultados de la RMmp en cuanto a permitir braquiterapia exclusiva son cuantitativamente superiores. Se encontró una tendencia, no significativa al aumento del empleo de braquiterapia en un 13% de pacientes estudiados con RMmp mientras que este incremento con RMc fue del 2%, aproximadamente. El uso exclusivo de RTE disminuyó en un 2% y un 13% con el estudio de RMc y RMmp, respectivamente. Estos datos carecen de significación estadística.

En relación indirecta con la braquiterapia laRM permitió detectar LDP en el 86% de los pacientes estudiados. La RMmp detectó un 15% más de LDP que la RMc. Estos resultados son estadísticamente significativos.

### **6.6.3. Efecto del estudio con diferentes tipos de RM sobre el volumen de tratamiento (Tablas 43, 44 y 45)**

Anteriormente se ha descrito como la RM modifica la técnica de tratamiento y explicado que el tipo de técnica tiene cierta relación con la decisión sobre volúmenes de tratamiento. Ahora se muestra como varían los volúmenes de tratamiento determinados tras una evaluación sin RM cuando se consideran los resultados de este tipo de imagen. Es otro aspecto o ángulo de observación en el análisis del problema de valorar como repercute la imagen de RM en la decisión de tratamiento.

Los volúmenes de tratamiento aumentaron en 23 pacientes (20,1%) mientras que disminuyeron en 12 pacientes (10,5%). El análisis estadístico muestra una discrepancia significativa ( $p=0,003$ ). Esto puede interpretarse como que en una parte de los pacientes de riesgo bajo o intermedio (dada la correspondencia entre volúmenes de tratamiento y grupo de riesgo) los volúmenes de tratamiento propuestos inicialmente se ven incrementados tras la RM de cualquier tipo de una manera significativa.

La aplicación de RM de cualquier tipo aumenta el volumen de tratamiento ( $p=0,003$ ).

De los 114 pacientes estudiados en 79 (69,3%) se mantuvo la decisión de tratamiento tras la RM de cualquier tipo. La concordancia entre el volumen de tratamiento determinado antes de la RM y el decidido después de considerada esta es moderada ( $kappa=0,539$ ). En estos casos la RM contribuye corroborando la decisión que sobre volúmenes de tratamiento se tomó inicialmente.

En cuanto a la elección del volumen de tratamiento la aplicación de cualquier tipo de RM disminuyó el tratamiento exclusivo de la próstata en un 2,6% de pacientes. La inclusión de próstata y vesículas seminales aumentó en un 3,5% de los pacientes y la inclusión de la pelvis (aumentando la irradiación de cadenas ganglionares) en un 13,1% de pacientes siendo estos datos significativos estadísticamente.

Analizando por separado los dos tipos de RM en cuanto al volumen de tratamiento se encontró un aumento del 1,5% y una disminución del 7%, respectivamente, para el tratamiento exclusivo de próstata. Se observó tras la RMc una disminución de un 14% para la elección de próstata y vesículas mientras que tras la RMmp este volumen disminuyó en un 7%. La inclusión de pelvis cuando se aplicó RMc se incrementó en un 12,3% de pacientes mientras que tras la evaluación con RMmp se incrementó en un 14,1% de pacientes. Estos resultados son estadísticamente significativos.

#### **6.6.4. Influencia de la evaluación mediante RM, RMc o RMmp sobre la decisión de tratamiento de deprivación androgénica (Tablas 46, 47 y 48)**

La inclusión del tratamiento de deprivación androgénica (TDA) en el tratamiento oncológico del cáncer de próstata viene determinado por el grupo de riesgo. En términos general la mayoría de los pacientes de riesgo alto reciben o se les ofrece deprivación androgénica neoadyuvante (2-3 meses previos al inicio de la radioterapia) seguida de una adyuvancia durante 24-36 meses (más frecuentemente 36 meses). A los pacientes de riesgo intermedio se les suele ofrecer TDA neoadyuvante-concomitante, 2-3 meses previos a la radioterapia y hasta 4-3 meses durante la radioterapia (para un total de 6 meses de deprivación). Evidencias recientes tienden a omitir el TDA en los pacientes de riesgo intermedio con características que indican proximidad o tendencia a un comportamiento de riesgo bajo, siempre que el tratamiento radioterápico local incluya la escalada de dosis (dosis a próstata iguales o mayores a 74 Gy) (Falchook A.D. et al., 2016; Nguyen P.L. et al., 2016)

Por tanto las consideraciones comentadas en cuanto a los datos relacionados con la migración de grupo de riesgo son adecuadas a la hora de considerar las variaciones observadas en cuanto a la intención de TDA.

Esa característica de relación entre el grupo de riesgo y el TDA hace que, una vez mostrados los resultados sobre la migración en el grupo de riesgo, analicemos en el caso del TDA el efecto global para cualquier tipo de RM, sin diferenciar el tipo de RM realizada.

Por tanto, el TDA está relacionado con el grupo riesgo. La composición del grupo de riesgo se establece a partir de tres factores de los cuales sólo el estadio T (1/3 de los factores) se puede ver afectado por la RM. Este argumento ya se desarrolló previamente.

En este contexto la evidencia contenida en los datos sugiere que el efecto de examinar a los pacientes con algún tipo de RM tiende a aumentar la indicación de TDA (neoadyuvante o neoadyuvante/adyuvante) o incrementa la intensidad de su empleo (desplazándolo de neoadyuvante a neoadyuvante/adyuvante). En efecto, en un 17,5% de los pacientes (n=20) introdujo o incrementó el TDA tras considerar la información de la EM. En contra, sólo un 3,5% de los pacientes (n=4) disminuyeron esta indicación. Este resultado es estadísticamente significativo ( $p=0,001$ ).

Por otra parte un 78,9% de los pacientes (n=90) mantuvieron el mismo tipo de tratamiento propuesto, siendo buena la concordancia mostrada (índice kappa: 0,671). La RM vuelve a repetir el patrón de influencia descrito previamente sobre el volumen de tratamiento. Incrementa el empleo de TDA significativamente pero una parte de sus resultados concuerda con la decisión establecida sin considerarla.

Las consideraciones en cuanto a la variación de la decisión terapéutica tras una estadificación rmT3a focal (en cuanto a interpretarlas como estadios órgano confinados), son relevantes tanto para el tratamiento local como para, en los casos de rmT3a muy focales, la decisión de TDA. Teniendo en cuenta los posibles efectos adversos que tiene para el paciente la introducción de la TDA. La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio en los primeros años (desde 2009 hasta 2014) recibieron ante el hallazgo de cualquier dato de rmT3a deprivación androgénica como alto riesgo (individualizada excepcionalmente a 6 meses según comorbilidad sobre la base del TROG 96.02). Sin embargo los pacientes detectados en el último año como rmT3a se estratificaron a la hora de la indicación en focal y extensa y en algunos de los focales además de aceptarse la posibilidad de braquiterapia se realizó solamente TDA neoadyuvante por 6 meses (que sobre la base del ensayo clínico RTOG 96.01 ya

mentado no es una pauta contraindicada en el alto riesgo).

De manera que esta evolución en la actitud terapéutica ante los resultados de la RM puede reflejarse de alguna manera en el comportamiento del desplazamiento hacia el incremento en la decisión e intensidad de la TDA. Pese a esto el efecto se detecta y como se ha dicho, es significativo.

Al aplicarse cualquier tipo de RM no tuvo indicación de TDA un 7,8% de pacientes menos. Se empleó la TDA neoadyuvante en un 6,1% menos de pacientes y fue necesario TDA prolongado (24 meses) en un 14,1% más de pacientes, tras RM. Estos resultados son estadísticamente significativos. Cuando se analiza la RMc y la RMmp encontramos que no es necesario el empleo de TDA en 10,5% y en un 5,3% menos de los pacientes estudiados, respectivamente. Para el empleo de la TDA neoadyuvante se encontró una disminución del 7,1% y del 5,3% menos de los pacientes estudiados con RMc y RMmp, respectivamente. Cuando se analiza por separado para ambos tipos de RM el empleo de TDA adyuvante se encuentra un aumento del 17,5% y del 10,6% para la RMc y RMmp, respectivamente. Estos resultados son estadísticamente significativos.

## **6.7. ANÁLISIS DE FACTORES QUE PUEDEN INFLUIR EN UNA MAYOR PROBABILIDAD DE INCREMENTO DEL ESTADIO T TRAS EL ESTUDIO DE IMAGEN PROSTÁTICA CON RM**

Se valoró si la presencia de algún factor clínico, anatomopatológico o bioquímico se relacionó significativamente con la probabilidad de que una vez realizada una RM de cualquier tipo esta provocara un cambio de estadio T (como blanco primario sobre el que actúa este estudio de imagen).

El objetivo se dirige a determinar si puede seleccionarse a priori dentro del bajo riesgo aquellos pacientes que se benefician especialmente de la RMmp, es decir, aquellos en los que es probable detectar una migración de estadio T y, si es posible, aquellos en que dicha migración produciría un aumento del grupo de riesgo. Se intenta identificar variables cuyo comportamiento pueda indicar la necesidad de realizar RMmp, es decir, de predecir que el resultado de dicha RMmp puede modificar el estadio T del paciente y que esta variación del estadio T pueda producir a su vez una migración en el grupo de riesgo con una modificación de la decisión de tratamiento, haciéndolo

adecuado a la situación clínica real de la enfermedad que tiene el paciente. Los datos obtenidos intentando correlacionar diferentes elementos obtenidos en el estudio habitual del CaP como pueden ser la presencia de PNI o PIN, la carga tumoral, el porcentaje de cilindros afectados o el número total de cilindros obtenidos van en la dirección de intentar responder esa pregunta.

Para este propósito se analizó una posible relación entre factores y variación del estadio T diferentes factores: Invasión perineural (PNI), Neoplasia prostática intraepitelial (PIN), Gleason y PSA inicial (PSAi), estimación de riesgo basada en la fórmula de Roach, estimación de riesgo según tablas de Partin, edad, volumen prostático en caso de estar disponible (determinado por volumetría de evaluación de braquiterapia, ecografía transrectal).

El porcentaje de cilindros afectados se asocia inversamente con el cambio de estadio T asociándose al descenso del estadio T (figura 6). Esto es contrario a lo que cabría suponer. Para este resultado se carece de explicación satisfactoria. Debería ser objeto de una futura investigación.

El porcentaje de cilindros afectados se correlacionó directamente con la coincidencia entre la localización mediante la biopsia y la obtenida a partir de la RM. Esto se evidencia en las figuras 7 y 8. Este es un resultado esperable y coherente. Cuanto más números sea el número de cilindros más representativa será la muestra de la situación del CaP.

El PIN de alto grado mostró una correlación inversa. Es decir, cuanto menos porcentaje de PIN III se encontró más probable fue que la RM (analizada en su conjunto) incrementara el valor de estadio T. Estos datos se muestran en la Tabla 49 (analizado el conjunto de aumento o no variación del T) y en la tabla 50 (que analiza los tres posibles comportamientos del T: igual, descenso y ascenso). La ausencia de PIN produce un aumento significativo del estadio T tras RM (48,2% de aumento vs 23,2% en presencia de PNI). Hay un 25% de pacientes sin aumento de T en ausencia de PIN. El resultado es estadísticamente significativo ( $p=0,008$ ). Cuando se analizan por separado los dos tipos de RM esta significación se pierde.

Este resultado debe interpretarse con especial cautela dado que el PIN habitualmente es menos tenida en cuenta en las decisiones clínicas terapéuticas de radioterapia.



Cuando se analiza la influencia de la presencia de PNI se encuentra algo parecido en el subgrupo estudiado con RMc. La tabla 51 muestra que la ausencia de PNI produce un aumento significativo del estadio T tras RM (58,9% de aumento vs 7,1% en presencia de PNI,  $p=0,008$ ).

Mirando en conjunto el sentido de la influencia de la detección de PNI y PIN sobre el incremento del T tras RM esto puede indicar que si la biopsia no encuentra PNI o PIN es más probable que la RMc (para el caso de la PNI) o cualquier tipo de RM (para el caso del PIN) conduzcan a incrementar el valor del T establecido clínicamente. Más que una relación real es posible que este dato este evidenciando una infraestadificación por biopsia en un porcentaje significativo de pacientes. El evaluación mediante la RM corrige esta posible infraestadificación. Algo quizá que está representado en el ejemplo 5 presentado en el análisis de casos (sección 6.9)

El dato de que la migración a estadios superiores se observa en Gleason de valor menor mientras que la presencia de Gleason mayor (media 7,7) se asocia a descenso del a detección de estadios T menores con RM es como poco paradójica. El Gleason es una medida anatomopatológica del grado de diferenciación. Se considera el factor de riesgo más importante en el cáncer de próstata. El riesgo aumenta hacia puntajes de Gleason primario y total mayores. En este contexto nuestra cautela debe ser mayor. No se deben sacar consideraciones terapéuticas o de acciones médicas oncológicas diagnósticas a partir de este hallazgo.

El dato obtenido se interpreta como que es más probable equivocarse en el estadio clínico T en los pacientes de riesgo bajo. Es más probable obtener una variación del estadio T en pacientes con Gleason medios o bajos al aplicarles la RM. Habla a favor de realizar RM también en el riesgo bajo e intermedio.

Una posible explicación a la paradoja de encontrar descenso del PSA con Gleason medio mayor, mientras que aumenta con Gleason 6 puede estar en la naturaleza subjetiva de la estadificación clínica mediante TR. Recordemos que el T clínico fue el determinado por el TR en la consulta, disponiéndose ya del dato del Gleason. Un explorador en el contexto de un Gleason 6 puede ser proclive a considerar las irregularidades de consistencia de una próstata, que frecuentemente es adenomatosa, como no sospechosa mientras que el mismo hallazgo puede ser más proclive a considerarlo sospechoso en Gleason 7 o mayor. Estaría aplicando un sesgo que

sobrestadifica a los pacientes de Gleason más elevado. De manera que en el marco de este sesgo la RM lo corrige al no encontrar nódulos sospechosos en una parte, estadísticamente significativa, de estos pacientes.

La RMmp probablemente no detectó esta tendencia por el efecto descrito de tener una distribución de grupos de riesgo significativamente desviada al bajo riesgo.

Otra posible explicación es compleja y algo arriesgada. Significaría que en una parte de los pacientes la biopsia aleatoria no ha alcanzado a la(s) lesión(es) index. Si el valor de Gleason obtenido es alto no cabe esperar un foco superior porque ya se ha encontrado. En el grupo de Gleason alto el riesgo de que existan focos más agresivos es menor.

Sin embargo, si la biopsia arroja Gleason 6 o 7 queda un margen de error. El Gleason 6 o 7 asociado y su estadio T asociado puede estar revelando una subestadificación parte de la cual se corrige por el hallazgo de la RM de T superiores. Es decir, cabe la posibilidad de no haber obtenido la muestra del foco más agresivo de enfermedad y que este estuviera en un orden de menor diferenciación. Bajo este supuesto el dato obtenido resulta menos contradictorio. No es el Gleason bajo el que predice desplazamiento del T tras la RM. El relación parte desde la RM. La RM detecta que una parte de los pacientes de Gleason 6 y 7 realmente están asociados a estadios T superiores a los detectados clínicamente. Sería interesante en este grupo rebiopsiar de manera dirigida al área dominante identificada mediante RM y evaluar el Gleason en la biopsia así obtenida. De ser cierta esta hipótesis de que la RM revela una subestadificación entonces la rebiopsia acabará de corregir esta subestadificación aportando el dato AP de la zona dominante. Un estudio de esta naturaleza sería complementario a las investigaciones y propuestas tendientes a hacer RM previo a la biopsia orientando o dirigiendo la misma por fusión real de imagen o fusión “cognitiva”.

Esta paradoja es una oportunidad para discutir aspectos más básicos en relación a la interpretación de la relevancia clínica de asociaciones con significación estadística así como a la veracidad y significado de las correlaciones estadísticamente significativas.

La estadística inferencial evalúa la evidencia contenida en datos primarios a favor de una determinada hipótesis alternativa a otra (por lo común más aceptada) en cuanto a la probabilidad de que los datos que apoyan la nueva hipótesis sean fruto del azar. Sin embargo ante resultados como poco paradójicos hay que reconsiderar que en el valor

que asignemos a un determinado grupo de datos tiene un papel la evidencia previa objetiva a favor de estos datos o Creencia previa. Este es el enfoque que propone el teorema de Bayes, que en una variante simplificada puede exponerse como:

Creencia Final= Creencia previa + Evidencia contenida en los datos primarios.

Bajo un enfoque Bayesiano la evidencia contenida en los datos primarios debe considerarse con cuidado cuando va en contra de una creencia previa robusta y bien sustentada. Esto significa que se necesita un cuerpo de datos numerosos y diverso en su origen para modificar un cuerpo de ideas firmemente fundamentadas en datos previos y con una sólida explicación lógica. El puntaje de Gleason ha mostrado una relación directa positiva hacia otras variables asociadas a progresión de la enfermedad. Al margen de cualquier posible explicación de los datos en el sentido de una relación inversa deben ser vistos con escepticismo y cuidadosamente verificados de manera extensa.

Las dos explicaciones que se proporcionan a la paradoja observada entre la aparente relación inversa entre el valor del Gleason y el cambio del T determinado por RM se hacen considerando al Gleason en su carácter de un relevante factor de riesgo asociado directamente a mayor agresividad: En estos casos estaríamos probablemente ante un valor de Gleason no representativo del real y oculto (posibilidad de una infraestimación del Gleason por la aleatoriedad de las biopsias o ante un sesgo del explorador que ante un mismo hallazgo en la palpación prostática lo interpreta como más o menos T en función de la información previa que dispone sobre el Gleason. La sospecha es que este resultado deriva de la posibilidad de una infraestimación del Gleason.

Por otra parte hay que tener cierto escepticismo ante las relaciones que se encuentran fruto de estudios retrospectivos, no diseñados para detectar relaciones de causalidad. En ocasiones se obtienen correlaciones fuertes pero que no son reales. Se les llama espurias. No revelan necesariamente relación de causalidad directa. La palabra espuria ya fue propuesta por primera vez por el propio Karl Pearson en 1897 para referirse a estas correlaciones ilusorias. O son irrelevantes y casuales o esconden un factor común causal.

En todo caso este hecho deberá ser considerado en un estudio futuro sobre RMmp exclusivamente.

## **6.8. ESTUDIO COMBINADO DE RM Y PET CT COLINA EN LA EVALUACIÓN DE POSIBLE RESCATE TRAS LA RECIDIVA BIOQUÍMICA TRAS RADIOTERAPIA Y BRAQUITERAPIA**

El caracterizar en nuestro centro la contribución de la RM y de la RM multiparamétrica a la definición anatómica y biológica en el cáncer de próstata es un paso previo conveniente para su introducción habitual en planificación del tratamiento radioterápico. Las ventajas que ofrece identificar de manera precisa la lesión es la base de mejoras en la precisión de la administración de radiación con fines terapéuticos en el CaP.

Un ejemplo especialmente importante de lo anterior es el abordaje terapéutico de la recidiva bioquímica que por técnicas de imagen se identifica en la próstata. En este caso la RMmp, complementada o no, con otras técnicas de imagen metabólica sustenta dos aspectos esenciales.

En primer lugar es la base para dirigir la biopsia hacia la zona más sospechosa. En segundo lugar permite dirigir el tratamiento hacia la zona de mayor importancia biológica. Esto incluye tanto la intensificación focal de un tratamiento de rescate a toda la próstata como los conceptos experimentales de irradiación parcial o focal.

Se ilustra de manera práctica esta contribución mediante los datos de pacientes en recidiva clínica local rescatados mediante braquiterapia LDR asociada o no a radioterapia externa. Estos pacientes, en lo que respecta a la evaluación mediante RM están incluidos en la serie estudiada aunque algunos de sus parámetros y variables se excluyen en algunas comparaciones porque no se ajustan a definiciones precisas similares a la misma característica en un paciente visto para tratamiento inicial.

En todos los casos rebiopsiados presentados la biopsia se realizó orientada por la imagen funcional/metabólica combinadas (excepto en el 4 en el que fue sólo metabólica). En todos se observa variación en el Gleason tendiendo a aumentar, excepto en uno en el que disminuyó.

En los pacientes con recidiva bioquímica es necesario la evaluación a distancia de la enfermedad mediante una técnica sensible. Se empleó el pet ct colina. Esta

práctica ofreció la oportunidad de comparar la evaluación local que puede efectuar el PET CT colina con la proveniente de la RM. Aunque para la definición local prostática de la enfermedad la RM es hecho de que los hallazgos de captación de colina coincidan o discrepen de lo determinado por la RM aporta una información complementaria de localización. Otros autores también lo emplean para orientar la planificación de radioterapia de rescate señalando su valor (García J.R. et., 2016). Aunque se trata de casos aislados tiene interés por el valor práctico de la imagen combinada.

El empleo de este análisis combinado permite definir un nuevo tipo e volumen radioterápico: el volumen blanco biológico ("BTV", biological target volumen). La definición de un BTV se perfila como la base de la individualización regional de la administración de radioterapia en diferentes patologías. En este sentido las áreas de coincidencia entre PIRADS 4 o 5 con captaciones de colina señalarían zonas de alta probabilidad de afectación por enfermedad biológicamente activa. Para esta zona se propone la denominación: lesión index biológica o lesión dominante prostática biológica. Las áreas definidas como importantes en RM pero no coincidentes con la captación de colina mantendrían su importancia actual como LDP. Un estudio con biopsias dirigidas a esas áreas pudiera confirmar o no esta hipótesis y justificar su utilización. Otros autores emplean y recomiendan este estudio combinado de PET CT colina y RMmp (Kitajima K. et al., 2014; García J.R. et al., 2015).

En estos pacientes la rentabilidad de las biopsias fue alta obteniéndose un elevado porcentaje de afectación por cilindros ( $56,2 \pm 16,63\%$ ) (Tabla 57) Yoshida empleando RM de 3T encuentran que la RM detecta enfermedad y coincidencia con región positiva por biopsia con un 90,5% si el porcentaje de afectación es  $\geq 60\%$ . También encuentran una relación con la longitud de afectación siendo la sensibilidad del 81,8% cuando la longitud de afectación de cilindros es  $\geq 5$  mm (Yoshida, et al. 2015). En una parte de las biopsias revisadas no se refería la longitud de afectación de manera que, aunque registrada, esta variable no fue considerada para el análisis.

En todos los casos, menos en uno, se detectó un puntaje de Gleason mayor que el del estadiaje inicial (Tabla 58) Resaltar la coincidencia en el paciente con Gleason más elevado a la recidiva (1: Gleason 9) coincidió con el porcentaje más alto de afectación de cilindros (77,8%).

Otras características de interés fueron un tiempo a la recidiva mayor de 30 meses ( $34,1 \pm 5,26$  meses) y el PSA previo al estudio de imagen funcional/metabólica fue mayor de 2,5 ng/ml ( $3,34 \pm 0,69$  ng/ml) (Tabla 59).

En el caso número 1 la recidiva bioquímica se detecta al momento de la recidiva valores de testosterona de 0,39 ng/ml, inferiores a 0,5 ng/ml. Esto indica que la recidiva local en este paciente es resistente a la castración. Había concluido el TDA 13 meses previo a la detección de la recidiva.

En todos los casos han tenido respuesta bioquímica completa a la radioterapia de rescate.

Es interesante enfatizar que en los cuatro pacientes presentados tenía una biopsia combinada con mayor densidad a la zona afecta y aleatoria al resto de la glándula. Los cilindros positivos o con Gleason mayor provinieron de las zonas descritas como afectas por enfermedad en la RM.

Dos pacientes adicionales, no presentados porque son posteriores a la obtención de datos para este estudio, presentaron un patrón similar.

El empleo combinado de ambos métodos de imagen funcional puede ser complementario tanto para pacientes que optan por radioterapia (Testa C. et al., 2007) como en el estudio de recurrencias bioquímicas tras cirugía. En este contexto ambas técnicas son complementarias siendo la RM más útil para detectar recidiva local y el PET CT colina para evaluar los ganglios pélvicos (Kitajima K. et al., 2014). En el caso de la indicación postquirúrgica nuestra experiencia (datos no mostrados) sugiere que debe individualizarse a pacientes de alto riesgo local y regional.

Aunque disponemos de una serie de pacientes a los que se le aplicó simultáneamente RMc o RMmp y PET CT Colina su análisis rebasa los objetivos de este estudio. Siendo una comparación interesante los datos provenientes de pacientes a los que se realizó PET CT colina contienen un sesgo a priori en el sentido de ser empleado en pacientes del grupo de riesgo alto o en recidivas bioquímicas después de cirugía para valorar rescate con radioterapia. Este tema será objeto de otro estudio.

## 6.9. EJEMPLOS CLÍNICOS DE EMPLEO DE LA RM MULTIPARAMÉTRICA

Se han mostrado aquí los resultados de RMmp en varios casos. En resumen se ha ejemplificado como la RMmp aporta datos sobre la ubicación, extensión y signos de agresividad de las lesiones prostáticas en pacientes con biopsias confirmadas. Estos resultados tienen cierta variabilidad como consecuencia de la fecha en que se realizaron y el estado de perfeccionamiento tecnológico y conceptual de la implementación de la RMmp. En sentido general se resaltan los casos que eran negativos según las biopsias, con alta sospecha por PSA y donde la RM establece zonas clínicamente significativas. Estas zonas deberán ser biopsiada de manera dirigida en el contexto de la repetición de la biopsia sistemática, según criterio clínico.

Los casos de RMmp donde no se identifica lesión y coincide con una biopsia negativa sirven de corroboración al dato de la biopsia (Ejemplo 3). Este tipo de resultado apoya una conducta conservadora.

Otro tipo de caso aquí ejemplificado es aquel en que existe discordancia con la biopsia. En el caso presentado con esas características se dispuso de la correlación con la pieza de prostatectomía observándose la excelente concordancia con el resultado de la RMmp prostática (Ejemplo 5).

Estos ejemplos apoyan toda la argumentación previa y muestran el estado actual del que se dispone para la evaluación del CaP mediante RMmp. No es el límite en el proceso de implementación de este tipo de estudio y cabe esperar más contribuciones de la RMmp a la evaluación clínica del CaP así como a la decisión y planificación de la radioterapia para este tipo de cáncer.

## 6.10. CONSIDERACIONES FINALES: PERSPECTIVAS Y PROYECCIÓN FUTURAS

El estudio aquí presentado plantea conclusiones cuyo contenido se ha emitido y debe leerse con prudencia y sentido crítico por razones comentadas previamente al mencionarse las limitaciones: número de pacientes, variabilidad interobservador, inclusión de pacientes durante un proceso de curva de aprendizaje, cambio en la percepción de los objetivos a definir para radioterapia, imposibilidad para definir o para

definir homogéneamente algunas variables importantes como el puntaje PIRADS, evolución de los informes anatomopatológicos con una tendencia creciente a la definición y caracterización de la PNI y PIN. Variabilidad en el número de cilindros por biopsia, especialmente en pacientes biopsiados en centros externos, etc.

Estos resultados adolecen de la falta de corroboración anatomopatológica. No es planteable en el marco de un estudio observacional. Sin embargo, los estudios de correlación anatomopatológica existentes en la literatura (referidos en introducción) y en discusión apuntan a una tendencia similar a la encontrada al analizar los datos presentados lo cual apoya la consistencia del resultado. Un posible estudio de intervención pudiera incluir rebiopsiar de manera dirigida tras la RM. Pero el análisis de esta posibilidad tiene implicaciones éticas que rebasan los objetivos de este estudio.

También llama la atención la ausencia de información sobre enfermedad ganglionar mediante RM. Puede deberse a que casi todos los pacientes (excepto la mayoría de los de bajo riesgo) son estudiado previo a la RM con CT abdomino pélvico). Cuando se detectan adenopatías pélvicas predominantemente se solicita pet ct colina. Como consecuencia de esta práctica clínica la mayoría de los pacientes a los que se estadificamed iante RM están seleccionados previamente mediante CT y de presentar adenopatías estas son probablemente menores de 1 cm. Por otra parte el protocolo de RMmp vinculado al PIRADS v2 en el que incluye la necesidad de imagen desde la ilíacas comunes como parte del proceso. Su introducción ocurrió en las fases finales de este estudio y ha sido progresiva.

No obstante estos aspectos (o quizá considerando su presencia como limitaciones) los datos obtenidos y su análisis apuntan a que tanto la RM convencional (anatómica) como la RM multíparamétrica (anatómica con al menos dos secuencias funcionales) en fase de desarrollo introducen un aporte significativo a la evaluación del tumor local y a la decisión de tratamiento. Esta tendencia hallada es otro elemento en el cuerpo de evidencia que aparece a favor del valor destacado de la RMmp en el cáncer de próstata.

La aplicación clínica de la RMmp una vez rebasada la curva de aprendizaje, con radiólogos entrenados y con conocimiento del tipo de información que se requiere y de su influencia sobre las decisiones de tratamiento y, en última instancia, sobre el resultado clínico del tratamiento oncológico radioterápico del cáncer de próstata debe



potencialmente contribuir en mayor medida que lo aquí encontrado en los aspectos estudiados.

Es esperable un aporte mayor en la relación beneficio/riesgo, cuya cuantificación en la práctica clínica deberá ser objeto de investigación, no exenta de dificultades ya mencionadas antes en diferentes partes de la discusión.

La imagen de RMmp aporta información de nivel biológico, celular y, en algunas aproximaciones, molecular. Esto debe contribuir a la individualización del tratamiento del CaP. En este sentido el radiólogo puede incrementar su actividad diagnóstica con contribuciones directas a los nuevos desarrollos en tratamiento guiados por imagen en oncología radioterápica.

La RMmp, tanto en sus resultados globales como en alguno de los elementos cuantitativos que introduce sobre la enfermedad prostática, puede comportarse como un marcador de nuevo tipo sobre el CaP: un marcador de imagen funcional. El problema de la necesidad de marcadores nuevos, expresado de manera simplificada, proviene de que existen pacientes de bajo riesgo que se terminan comportando como alto riesgo en cuanto a control local y a veces a distancia, mientras que una parte del alto riesgo alcanza un sostenido control local y a distancia. Identificar cuáles son atípicos en cuanto a su grupo de riesgo permitiría escalar o deescalar de manera individualizada. En este sentido es posible que la RMmp puede comportarse como un marcador por imagen del riesgo real que tiene un paciente afecto de CaP, tanto en el resultado global que sobre la evaluación de la próstata afecta aporta la RMmp (presencia o no de lesiones dominantes, agresividad funcional de las mismas, etc) , como, y de especial interés, aportando datos particulares que en sí mismos pueden ser marcadores: PIRADs de la lesión dominante, número de lesiones dominantes, coeficiente CDA, etc.

La RMmp viene probablemente a aportar un elemento de precisión en cuanto a la fehaciente determinación del estadio T como componente en la determinación del grupo de riesgo. Pero en si contiene elementos de predicción que pueden que sean independientes y que vayan más allá en ese camino. Estos elementos merece la pena estudiarlos de manera prospectiva tanto en series quirúrgicas que se estudien con RM previa a la cirugía, correlacionando los resultados de RMmp en las regiones afectas con los resultados anatomopatológicos.

Otro elemento de proyección futura es la posibilidad de, tal como comienza a estudiarse en cánceres de cabeza y cuello (Trojanowska A. 2012; King AD et al., 2015) es emplear RMmp para el control de la respuesta a la radioterapia. Este enfoque implicaría un estudio prospectivo orientado a ver la evolución global de los diferentes componentes de la señal de RMmp en la glándula y en la lesión dominante prostática y correlacionarnos con el resultado en el seguimiento en cuanto al control bioquímico y local en el grupo de bajo riesgo, adicionando también el control a distancia en el grupo de alto riesgo.

Los resultados y las conclusiones derivadas de este estudio, aunque limitados, intentan también aportar datos y señalar problemas en esta dirección. El estudio de esta posible contribución requiere estudios prospectivos futuros.

## 7. CONCLUSIONES

- 1- Tanto la aplicación de cualquier tipo de RM como la RMc y la RMmp individualmente incrementan la detección de enfermedad en la próstata (aumentan el estadio T) en un porcentaje que varía según el estadio entre el 20 y el 40%.
- 2- La RMc y la RMmp incrementan la detección de enfermedad en la próstata y esto aumenta el estadio T agrupado según su relación con el grupo de riesgo. La contribución de la RMmp al aumento del estadio T asociado al grupo de riesgo intermedio es mayor (45% relativa a los diagnosticados por RMc) y superior a la RMc en cuanto al incremento del estadio T asociado al grupos de riesgo alto (aproximadamente en un 9%).
- 3- El cambio en la detección entre ambos tipos de RM es del 75,4% y del 84,2%, para RMc y RMmp, respectivamente. La RMc incrementa significativamente el estadio T en un 40% y la RMmp en un 61%.
- 4- La aplicación de la RM incrementa el diagnóstico de pacientes de alto riesgo aproximadamente en un 16% de los casos.
- 5- Ambos tipos de RM incrementan el grupo de riesgo significativamente. Tanto la RMc como la RMmp producen un incremento del diagnóstico de pacientes de alto riesgo en un 17% y 14%, respectivamente.
- 6- Hay una tendencia no significativa de la RM a incrementar el empleo de braquiterapia exclusiva en un 5,4% de pacientes y de su uso en combinación con la RTE en un 1,8% de pacientes. Disminuyó el empleo exclusivo de la RTE en un 7,2% de pacientes.
- 7- Ambos tipos de RM influyen en la elección de la técnica de tratamiento, pero su influencia no resultó estadísticamente significativa.
- 8- La evaluación mediante RM de cualquier tipo influye en la decisión de volúmenes de tratamiento en pacientes estadificados como de riesgo bajo o intermedio incrementando significativamente los volúmenes de tratamiento (CTV). La aplicación de RM modifica la elección del volumen de tratamiento con un incremento de la irradiación de cadenas ganglionares en un 13%.

- 9- Ambos tipos de RM modifican el volumen de tratamiento (CTV). La contribución de la RMc y de la RMmp al incremento de irradiación de cadenas ganglionares pélvicas fue del 12% y 14% respectivamente.
- 10- El estudio con RM incrementó el empleo de TDA prolongado en un 14% de los pacientes estudiados.
- 11- Ambos tipos de RM modifican el requerimiento de hormonoterapia (TDA) con un aumento de la TDA adyuvante entre el 17% y el 11% para la RMc y la RMmp, respectivamente.
- 12- La RM permitió detectar LDP en el 86% de los pacientes estudiados. La RMmp detectó un 15% más de LDP que la RMc. Estos resultados son estadísticamente significativos.
- 13- Se encontró que una mayor porcentaje de cilindros afectados se asocia a una mayor coincidencia entre la localización mediante la biopsia y la localización mediante RM.
- 14- La ausencia de PIN de alto grado y de PNI tiende a aumentar la estadificación T tras la RM.
- 15- El Gleason medio de 7,7 se asoció con un descenso en la estadificación T tras RM. Este resultado puede estar indicando un probable sesgo de sobrestadificación clínica (al ser realizada la exploración con conocimiento previo del Gleason del paciente) que está siendo corregido por la RM que es más objetiva.
- 16- Las decisiones sobre tratamientos locales, en los que son más importantes la valoración más fiable de la enfermedad local (T), deben ser tomadas siempre sobre la base de imagen de RM. Dependiendo de la disponibilidad técnica del hospital que se trate será RMc o RMmp.
- 17- Siempre que se proponga una técnica radioterápica que implique márgenes reducidos (Braquiterapia, SBRT o IGRT/IMRT) el paciente debe ser evaluado mediante RMmp preferentemente, si está disponible y no hay contraindicación, independientemente del grupo de riesgo.
- 18- El empleo de la RM parece contribuir significativamente a mejorar la estadificación local (T) e influyó, a través de este dato en la mejor definición del grupo de riesgo y en la elección del tratamiento.

## 8. RECOMENDACIONES

- 1- Los comités multidisciplinares deben difundir entre todos los radiólogos las necesidades específicas que se requieren para las diferentes especialidades en cuanto a la información que se ofrece de los estudios de imagen de RMmp (informe estructurado) y entre los oncólogos radioterápicos el requerimiento de expresar necesidades individuales por paciente y aportar información orientativa.
- 2- Es conveniente facilitar la comunicación bidireccional para la interpretación y el manejo de la información de RMmp en radioterapia.
- 3- Iniciar un estudio observacional para seguir de manera estrecha a los paciente rmT3a focal de bajo riesgo (Gleason<7) tratados según estadificación clínica.
- 4- En paciente de riesgo intermedio/bajo donde se pretenda omitir la radioterapia externa a vesículas seminales es mandatorio disponer de información de RMmp y el radiólogo debe ser informado del interés fundamental en evaluar las vesículas seminales y su área de inserción en la próstata.
- 5- En la recidiva parece recomendable asociar a la RMmp la imagen PET CT con radiotrazadores específicos para CaP para el estudio de extensión y para la evaluación local.
- 6- El análisis de la recidiva bioquímica en pacientes irradiados con RM positiva, debe ser corroborado histológicamente mediante biopsia sistemática y dirigida a las zonas de PIRADS elevado (4 o 5).
- 7- En futuros estudios con piezas de prostatectomía, mayor número de pacientes y completada la curva de aprendizaje de la RMmp , relacionar el porcentaje de cilindros afectados y la puntuación de Gleason con la variación del T tras RMmp para aclarar la influencia de estos factores.



## 9. BIBLIOGRAFÍA

- 1- Albert JM, Swanson DA, Pugh TJ, Zhang M, Bruno TL, Kudchadker RJ, Frank SJ. Magnetic resonance imaging-based treatment planning for prostate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2013;12(1):30-7.
- 2- Algan O, Pinover WH, Hanlon AL, Al-Saleem TI, Hanks GE. Is there a subset of patients with PSA > or 1/4 20 ng/mL who do well after conformal beam radiotherapy? *Radiat Oncol Investig*. 1999;7:106–110.
- 3- Al-Mamgani A, Heemsbergen WD, Levendag PC, Lebesque JV. Subgroup analysis of patients with localized prostate cancer treated within the Dutch-randomized dose escalation trial. *Radiother Oncol*. 2010;96:13–8.
- 4- Anderson PR, Hanlon AL, Patchefsky A, Al-Saleem T, Hanks GE. Perineural invasion and Gleason 7–10 tumors predict increased failure in prostate cancer patients with pretreatment PSA <10 ng/mL treated with conformal external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;41:1087–1092.
- 5- Augustin H, Fritz GA, Ehammer T, Auprich M, Pummer K. Accuracy of 3-Tesla magnetic resonance imaging for the staging of prostate cancer in comparison to the Partin tables. *Acta Radiol*. 2009;50:562–9.
- 6- Bak JB, Landas SK, Haas GP. Characterization of prostate cancer missed by sextant biopsy. *Clin Prostate Cancer*. 2003;2:115–118.
- 7- Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G et al ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012; 22:746–757.
- 8- Barentsz JO, Weinreb JC, Verma S, Thoeny HC, Tempany CM, Shtern F, Padhani AR, Margolis D, Macura KJ, Haider MA, Cornud F, Choyke PL. Synopsis of the PI-RADS v2 Guidelines for Multiparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging and Recommendations for Use. *Eur Urol*. 2016;69(1):41-9.
- 9- Barrett T, Turkbey B, Choyke PL. PI-RADS version 2: what you need to know. *Clin Radiol*. 2015;70:1165-76.
- 10- Beard CJ, Chen MH, Cote K, et al. Perineural invasion is associated with increased relapse after external beam radiotherapy for men with low-risk prostate cancer and may be a marker for occult, high-grade cancer. *Int J Radiat*

- Oncol Biol Phys. 2004;58:19–24.
- 11- Bloch BN, Furman-Haran E, Helbich TH, et al. Prostate cancer: accurate determination of extracapsular extension with high-spatial-resolution dynamic contrast-enhanced and T2-weighted MR imaging--initial results. *Radiology* 2007; 245: 176-85.
  - 12- Björk T, Lilja H, Christensson A. The prognostic value of different forms of prostate specific antigen and their ratios in patients with prostate cancer. *BJU Int.* 1999; 84: 1021-7.
  - 13- Boehmer D, Maingon P, Poortmans P, Baron MH, Miralbell R, Remouchamps V, et al. Guidelines for primary radiotherapy of patients with prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2006;79:259–69.
  - 14- Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol.* 2010;11:1066–73.
  - 15- Bostwick DG, Brawer MK. Prostatic intra-epithelial neoplasia and early invasion in prostate cancer. *Cancer.* 1987;59(4):788-94.
  - 16- Brenes FJ. Actividades preventivas en el hombre. Cáncer de próstata. En Ramírez D, Fernández de Cano N, De Santiago A. Actividades preventivas en la Consulta de Atención Primaria. SEMERGEN módulo 1. IMC, 2009; 196-204
  - 17- Chang JH, Lim Joon D, Nguyen BT, Hiew CY, Esler S, Angus D, et al. MRI scans significantly change target coverage decisions in radical radiotherapy for prostate cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2014;58:237–43.
  - 18- Chodak G; Keller P; Schoenberg H. Assessement of screening for prostate cancer using the digital rectal examination. *J Urol.* 1989; 141:1136-8.
  - 19- Cohen MS, Hanley RS, Kurteva T, et al. Comparing the Gleason prostate biopsy and Gleason prostatectomy grading system: the Lahey Clinic Medical Center experience and an international meta-analysis. *Eur Urol.* 2008;54:371–81.
  - 20- Cornud F, Flam T, Chauveinc L, Hamida K, Chrétien Y, Vieillefond A, Hélénon O, Moreau JF. Extraprostatic spread of clinically localized prostate cancer: factors predictive of pT3 tumor and of positive endorectal MR imaging examination results. *Radiology.* 2002;224(1):203-10.



- 21- Couñago F, Del Cerro E, Díaz-Gavela AA, Marcos FJ, Recio M, Sanz-Rosa D, Thuissard I, Olaciregui K, Mateo M, Cerezo L. Tumor staging using 3.0 T multiparametric MRI in prostate cancer: impact on treatment decisions for radicalradiotherapy. Springerplus. 2015; 18;4:789.
- 22- Costa DN, Pedrosa I, Donato F Jr, Roehrborn CG, Rofsky NM. MRImaging-Transrectal US Fusion for Targeted Prostate Biopsies: Implications for Diagnosis and Clinical Management. Radiographics. 2015;35(3):696-708.
- 23- Cózar JM, Miñana B, Gómez-Veiga F, Rodríguez-Antolín A, Villavicencio H, Cantalapiedra A, Pedrosa E. Registro nacional de cáncer de próstata 2010 en España. Actas Urol Esp 2013; 37(1):12-19.
- 24- Cozzi G, Rocco BM, Grasso A, Rosso M, Abed El Rahman D, Oliva I, Talso M, Costa B, Tafa A, Palumbo C, Gadda F, Rocco F. Perineural invasion as a predictor of extraprostatic extension of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Scand J Urol. 2013;47(6):443-8.
- 25- D'Amico AV, Renshaw AA, Schultz D, et al. The impact of the biopsy Gleason score on PSA outcome for prostate cancer patients with PSA < or = 10 ng/ml and T1c,2 a: implications for patient selection for prostate-only therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 45:847-851.
- 26- D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz B, Schnall M, Schultz D, Cote K, Tomaszewski JE, Wein A. Endorectal magnetic resonance imaging as a predictor of biochemical outcome after radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer. J Urol. 2000;164(3 Pt 1):759-63.
- 27- D'Amico AV, Cote K, Loffredo M, et al. Determinants of prostate cancer specific survival after radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. J Clin Oncol 2002; 20: 4567-4573.
- 28- D'Amico AV, Renshaw AA, Sussman B, Chen MH. Pretreatment PSA velocity and risk of death from prostate cancer following external beam radiation therapy. JAMA. 2005;294: 440-7.
- 29- Dearnaley DP, Jovic G, Syndikus I, Khoo V, Cowan RA, Graham JD, et al. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2014;15:464–73.

- 30- Debois M, Oyen R, Maes F, Verswijvel G, Gatti G, Bosmans H, et al. The contribution of magnetic resonance imaging to the three-dimensional treatment planning of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;45:857–65.
- 31- Denham JW, Steigler A, Lamb DS, Joseph D, Turner S, Matthews J, Atkinson C, North J, Christie D, Spry NA, Tai KH, Wynne C, D'Este C. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2011.
- 32- Delongchamps, N.B., A. Singh, and G.P. Haas, The role of prevalence in the diagnosis of prostate cancer. *Cancer Control*, 2006. 13(3): p. 158-68.
- 33- de Rooij M, Hamoen EH, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol*. 2016;70(2):233-45.
- 34- Edge, S., D. Byrd, and C. Compton, Cancer staging manual. 7th ed, ed. AJCC. 2010, New York: Springer. 457-468.
- 35- Egevad L, Mazzucchelli R, Montironi R, et al. Implications of the International Society of Urological Pathology Modified Gleason Grading System. *Arch Pathol Lab Med*. 2012;136: 426–434.
- 36- Eggener SE, Yossepowitch O, Serio AM, Vickers AJ, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy shortly after prostate biopsy does not affect operative difficulty or efficacy. *Urology*, 2007; 69:1128–1133
- 37- Engelbrecht MR, Jager GJ, Severens JL. Patient selection for magnetic resonance imaging of prostate cancer. *Eur Urol*. 2001;40(3):300-7.
- 38- Engelbrecht MR, Huisman HJ, Laheij RJ, et al. Discrimination of prostate cancer from normal peripheral zone and central gland tissue by using dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 2003; 229: 248-254.
- 39- Epstein JI, Grignon DJ, Humphrey PA, McNeal JE, Sesterhenn IA, Troncoso P, Wheeler TM. Interobserver reproducibility in the diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol*. 1995;19(8):873-86.
- 40- Epstein JI, Allsbrook Jr WC, Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society

- of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:1228–42.
- 41- Epstein JI and Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care: *J Urol* 2006;175:820.
  - 42- Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA; Grading Committee. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(2):244-52.
  - 43- Evangelista L, Briganti A, Fanti S, Joniau S, Reske S, Schiavina R, Stief C, Thalmann GN, Picchio M. New Clinical Indications for (18)F/(11)C-choline, New Tracers for Positron Emission Tomography and a Promising Hybrid Device for Prostate Cancer Staging: A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol*. 2016 ;70(1):161-75.
  - 44- Falchook AD, Basak R, Mohiuddin JJ, Chen RC. Evaluation of the effectiveness of adding androgen deprivation to modern dose-escalated radiotherapy for men with favorable intermediate-risk prostate cancer. *Cancer*. 2016 May 18. doi: 10.1002/cncr.30049. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27191936.
  - 45- Fanti S, Minozzi S, Castellucci P, Balduzzi S, Herrmann K, Krause BJ, Oyen W, Chiti A. PET/CT with (11)C-choline for evaluation of prostate cancer patients with biochemical recurrence: meta-analysis and critical review of available data. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(1):55-69.
  - 46- Futterer JJ, Engelbrecht MR, Huisman HJ, Jager GJ, Hulsbergen-van De Kaa CA, Witjes JA, et al. Staging prostate cancer with dynamic contrast-enhanced endorectal MR imaging prior to radical prostatectomy: experienced versus less experienced readers. *Radiology*. 2005;237:541–9.
  - 47- Futterer JJ, Engelbrecht MR, Jager GJ, et al. Prostate cancer: comparison of local staging accuracy of pelvic phased-array coil alone versus integrated endorectal-pelvic phased-array coils—local staging accuracy of prostate cancer using endorectal coil MR imaging. *Eur Radiol*. 2007;17:1055–1065.
  - 48- Garcia JR, Romera N, Cozar M, Soler M, Moragas M, Escobar M. (11)C-choline

- PET/CT and multiparametric MRI in patients with biochemical relapse of prostate cancer. *Actas Urol Esp.* 2015;39(4):259-63.
- 49- García JR, Cozar M, Soler M, Bassa P, Riera E, Ferrer J. Salvage radiotherapy in prostate cancer patients. Planning, treatment response and prognosis using (11)C-choline PET/CT. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2016;35(4):238-45.
- 50- Giles SL, Morgan VA, Riches SF, et al. Apparent diffusion coefficient as a predictive biomarker of prostate cancer progression: value of fast and slow diffusion components. *AJR* 2011; 46: 586-591.
- 51- Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974; 111: 58-64.
- 52- Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schröder FH. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol.* 2008;54(3):581-8.
- 53- Gray PJ, Zietman AL. Dose-Escalated Radiotherapy for Prostate Cancer: Is the sky the limit? *JAMA Oncol.* 2015;1(7):883-4.
- 54- Guías Europeas de Urología 2016. <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2016.pdf>.
- 55- Harnden P, Shelley MD, Clements H, Coles B, Tyndale-Biscoe RS, Naylor B, Mason MD. The prognostic significance of perineural invasion in prostatic cancer biopsies: a systematic review. *Cancer.* 2007;109(1):13-24.
- 56- Hayes JH, Barry MJ. Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. *JAMA.* 2014;311(11):1143-9.
- 57- Health, N.C.I. Instantáneas de cáncer: Tipos específicos de cáncer y otros temas. *Cancer Topics* 2013 2/12/2013 30/11/2014]; Available from: <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/instantaneas/prostata>).
- 58- Heemsbergen WD, Al-Mamgani A, Witte MG, van Herk M, Lebesque JV. Radiotherapy with rectangular fields is associated with fewer clinical failures than conformal fields in the high-risk prostate cancer subgroup: results from a randomized trial. *Radiother Oncol.* 2013;107:134–9.

- 59- Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, Mason M, Matveev V, Wiegel T, Zattoni F, Mottet N EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013.; European Association of Urology; Eur Urol. 2014; 65(1):124-37.
- 60- Hentschel B, Oehler W, Strauss D, Ulrich A, Malich A. Definition of the CTV prostate in CT and MRI by using CT-MRI image fusion in IMRT planning for prostate cancer. Strahlenther Onkol. 2011;187:183–90.
- 61- Hernández-Argüello M, Quiceno H, Pascual I, Solorzano JL, Benito A, Collantes M, Rodríguez-Fraile M, Pardo J, Richter JA. Index lesion characterization by (11)C-Choline PET/CT and Apparent Diffusion Coefficient parameters at 3 Tesla MRI in primary prostate carcinoma. Prostate. 2016;76(1):3-12.
- 62- Horsley PJ, Aherne NJ, Edwards GV, Benjamin LC, Wilcox SW, McLachlan CS, Assareh H, Welshman R, McKay MJ, Shakespeare TP. Planning magnetic resonance imaging for prostate cancer intensity-modulated radiation therapy: Impact on target volumes, radiotherapy dose and androgen deprivation administration. Asia Pac J Clin Oncol. 2015; 11(1):15-21.
- 63- Hricak H, Dooks GC, Jeffrey RB, Avallone A, Jacobs D, Benton WK, et al. Prostatic carcinoma: staging by clinical assessment, CT, and MR imaging. Radiology. 1987;162:331–6.
- 64- Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, et al. Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. Radiology 2007; 243: 28-53.
- 65- Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(1):CD004720.
- 66- Jackson AS, Parker CC, Norman AR, Padhani AR, Huddart RA, Horwich A, Husband JE, Dearnaley DP. Tumour staging using magnetic resonance imaging in clinically localised prostate cancer: relationship to biochemical outcome after neo-adjuvant androgen deprivation and radical radiotherapy. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2005; 17(3):167-71.
- 67- Jager GJ, Ruijter ET, van de Kaa CA, de la Rosette JJ, Oosterhof GO, Thornbury JR, Barentsz JO. Local staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: correlation with histopathology. AJR Am J Roentgenol. 1996;166(4):845-52.
- 68- Kagawa K, Lee WR, Schultheiss TE, Hunt MA, Shaer AH, Hanks GE. Initial clinical

- assessment of CT-MRI image fusion software in localization of the prostate for 3D conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;38:319–25.
- 69- Kalbasi A, Li J, Berman A, Swisher-McClure S, Smaldone M, Uzzo RG, Small DS, Mitra N, Bekelman JE. Dose-Escalated Irradiation and Overall Survival in Men With Nonmetastatic Prostate Cancer. *JAMA Oncol.* 2015; 1(7):897-906.
- 70- Khoo EL, Schick K, Plank AW, Poulsen M, Wong WW, Middleton M, et al. Prostate contouring variation: can it be fixed? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82:1923–9.
- 71- King AD, Chow KK, Yu KH, Mo FK, Yeung DK, Yuan J, Bhatia KS, Vlantis AC, Ahuja AT. Head and neck squamous cell carcinoma: diagnostic performance of diffusion-weighted MR imaging for the prediction of treatment response. *Radiology.* 2013;266(2):531-8.
- 72- Kitajima K, Murphy RC, Nathan MA, Froemming AT, Hagen CE, Takahashi N, Kawashima A. Detection of recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: comparison of 11C-choline PET/CT with pelvic multiparametric MR imaging with endorectal coil. *J Nucl Med.* 2014;55(2):223-32.
- 73- Klotz L. Active surveillance for low-risk prostate cancer. *Curr Urol Rep.* 2015 6(4):492.
- 74- Kurhanewicz J, Vigneron D, Carroll P, Coakley F. Multiparametric magnetic resonance imaging in prostate cancer: present and future. *Curr. Opin. Urol.* 2008; 18:71–77.
- 75- Lavery HJ, Brajtbord JS, Levinson AW, Nabizada-Pace F, Pollard ME, Samadi DB. Unnecessary imaging for the staging of low-risk prostate cancer is common. *Urology.* 2011;77(2):274-8.
- 76- Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, Pukkala E, Skytthe A, Hemminki K. Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med.* 2000;343(2):78-85
- 77- May M, Kaufmann O, Hammermann F, Loy V, Siegsmond M. Prognostic impact of lymphovascular invasion in radical prostatectomy specimens. *BJU Int* 2007; 99: 539–44.

- 78- McAninch, E.A.T.a.J.W., Smith's General Urology, McGraw-Hill, Editor. 2008: New York. p. 348-374.
- 79- McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, et al. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma: correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 897–906.
- 80- Morigi JJ, Stricker PD, van Leeuwen PJ, Tang R, Ho B, Nguyen Q, Hruby G, Fogarty G, Jagavkar R, Kneebone A, Hickey A, Fanti S, Tarlinton L, Emmett L. Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine Versus 68Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy. *J Nucl Med*. 2015;56(8):1185-90.
- 81- Mueller-Lisse UG, Scherr MK. Proton MR spectroscopy of the prostate. *Eur J Radiol*. 2007;63:351–360.
- 82- Mullerad M, Hricak H, Wang L, Chen HN, Kattan MW, Scardino PT ( ) Prostate cancer: detection of extracapsular extension by genitourinary and general body radiologists at MR imaging. *Radiology*, 2004; 232:140–146.
- 83- Mullerad M, Hricak H, Kuroiwa K, Pucar D, Chen HN, Kattan MW, et al. Comparison of endorectal magnetic resonance imaging, guided prostate biopsy and digital rectal examination in the preoperative anatomical localization of prostate cancer. *J Urol*. 2005;174:2158–63.
- 84- Muralidhar V, Dinh KT, Mahal BA, Ziehr DR, Chen YW, Viswanathan VB, Nezoslosky MD, Choueiri TK, Hoffman KE, Hu JC, Sweeney CJ, Trinh QD, Nguyen PL. Differential post-prostatectomy cancer-specific survival of occult T3 vs. clinical T3 prostate cancer: Implications for managing patients upstaged on prostate magnetic resonance imaging. *Urol Oncol*. 2015;33(7):330.e19-25.
- 85- Musunuru HB, Loblaw A Clinical trials of stereotactic ablative radiotherapy for prostate cancer: updates and future direction. *Future Oncol*. 2015 Mar;11(5):819-31.
- 86- NCCNv1.2016.([http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf)).
- 87- Ng J, Mahmud A, Bass B, Brundage M. Prognostic significance of lymphovascular invasion in radical prostatectomy specimens. *BJU Int*. 2012

- Nov;110(10):1507-14
- 88- Nguyen QN, Levy LB, Lee AK, Choi SS, Frank SJ, Pugh TJ, et al. Long-term outcomes for men with high-risk prostate cancer treated definitively with external beam radiotherapy with or without androgen deprivation. *Cancer*. 2013;119:3265–71.
  - 89- Ouzzane A, Renard-Penna R, Marliere F, Mozer P, Olivier J, Barkatz J, Puech P, Villers A MRI-Targeted Biopsy Improves Selection of Patients Considered for Active Surveillance for Clinically Low-Risk Prostate Cancer Based on Systematic Biopsies. *J Urol*. 2015, 5347(15), 3265-6.
  - 90- Palmgren JS, Karavadia SS, Wakefield MR. Unusual and underappreciated: Small cell carcinoma of the prostate. *Semin Oncol*. 2007;34:22–9.
  - 91- Panje C, Panje T, Putora PM, Kim SK, Haile S, Aebersold DM, Plasswilm L. Guidance of treatment decisions in risk-adapted primary radiotherapy for prostate cancer using multiparametric magnetic resonance imaging: a single center experience. *Radiat Oncol*. 2015;10(1):338.
  - 92- Parker CC, Damyanovich A, Haycocks T, Haider M, Bayley A, Catton CN. Magnetic resonance imaging in the radiation treatment planning of localized prostate cancer using intra-prostatic fiducial markers for computed tomography co-registration. *Radiother Oncol*. 2003;66:217–24.
  - 93- Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology*. 2001;58(6):843-8.
  - 94- Pinkawa M, Piroth MD, Holy R, Fishedick K, Schaar S, Borchers H, Heidenreich A, Eble MJ. Prostate-specific antigen kinetics following external-beam radiotherapy and temporary (Ir-192) or permanent (I-125) brachytherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2010;96(1):25-9.
  - 95- Pinto F, Totaro A, Palermo G, Calarco A, Sacco E, D'Addessi A, et al. Imaging in prostate cancer staging: present role and future perspectives. *Urol Int*. 2012;88:125–36.
  - 96- Racioppi M, Palermo G, D'Addessi A, Pinto F, Sacco E, D'Agostino D, Vittori M, Bassi PF. Hot topics in urological health economics. A mini review. *Arch Ital Urol Androl*. 2012 ;84(2):47-52.



- 97- Ren J, Huan Y, Wang H, Ge Y, Chang Y, Yin H, et al. Seminal vesicle invasion in prostate cancer: prediction with combined T2-weighted and diffusion-weighted MR imaging. *Eur Radiol*. 2009;19:2481–6.
- 98- RTOG atlas de contorno: [rtog.org](http://rtog.org)>Core Lab>Contouring Atlases> Prostate Pelvic Lymph Nodes.
- 99- Roach M. Equations for predicting the pathologic stage of men with localized prostate cancer using the preoperative prostate specific antigen. *J Urol* 1993; 150: 1923-1924.
- 100- Rosenkrantz AB, Taneja SS. Prostate MRI Can Reduce Overdiagnosis and Overtreatment of Prostate Cancer. *Acad Radiol*. 2015 (15): S1076-6332.
- 101- Rosenkrantz AB, Verma S, Turkbey B. Prostate Cancer: Top Places Where Tumors Hide on Multiparametric MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2015 ;204(4):W449-W456.
- 102- Sala E, Akin O, Moskowitz CS, Eisenberg HF, Kuroiwa K, Ishill NM, et al. Endorectal MR imaging in the evaluation of seminal vesicle invasion: diagnostic accuracy and multivariate feature analysis. *Radiology*. 2006;238:929–37.
- 103- Sander L, Langkilde NC, Holmberg M, Carl J. MRI target delineation may reduce long-term toxicity after prostate radiotherapy. *Acta Oncol*. 2014;53:809–14.
- 104- Sannazzari GL, Ragona R, Ruo Redda MG, Giglioli FR, Isolato G, Guarneri A. CT-MRI image fusion for delineation of volumes in three-dimensional conformal radiation therapy in the treatment of localized prostate cancer. *Br J Radiol*. 2002;75:603–7.
- 105- Smith GD, Pickles T, Crook J, Martin AG, Vigneault E, Cury FL, Morris J, Catton C, Lukka H, Warner A, Yang Y, Rodrigues G. Brachytherapy improves biochemical failure-free survival in low- and intermediate-risk prostate cancer compared with conventionally fractionated external beam radiation therapy: a propensity score matched analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;91(3):505-16.
- 106- Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. 7th ed. John Wiley & Sons; 2011.
- 107- Squire, LF; Novelline, RA. (1997). Squire's fundamentals of radiology (5ª edición). Cambridge: Harvard University Press. ISBN 0-674-83339-2.

- 108- Sylvester JE, Blasko JC, Grimm PD, Meier R, Malmgren JA. Ten-year biochemical relapse-free survival after external beam radiation and brachytherapy for localized prostate cancer: the Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57(4):944-52.
- 109- Tanagho, E.A. and J.W. McAninch, *Smith's General Urology*, in *Neoplasms of Prostate Glands*, McGraw-Hill, Editor. 2008: New York. p. 348-374.
- 110- Tan CH, Wei W, Johnson V, Kundra V. Diffusion-weighted MRI in the detection of prostate cancer: meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;199:822–9.
- 111- Tan CH, Paul Hobbs B, Wei W, Kundra V. *AJR Dynamic Contrast-Enhanced MRI for the Detection of Prostate Cancer: Meta-Analysis.* *Am J Roentgenol.* 2015;204(4):W439-W448.
- 112- Tay KJ, Mendez M, Moul JW, Polascik TJ. Active surveillance for prostate cancer: can we modernize contemporary protocols to improve patient selection and outcomes in the focal therapy era? *Curr Opin Urol.* 2015;25(3):185-90.
- 113- Teh BS, Bastasch MD, Wheeler TM, Mai WY, Frolov A, Uhl BM, et al. IMRT for prostate cancer: defining target volume based on correlated pathologic volume of disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56:184–91.
- 114- Testa C, Schiavina R, Lodi R, Salizzoni E, Corti B, Farsad M, Kurhanewicz J, Manferrari F, Brunocilla E, Tonon C, Monetti N, Castellucci P, Fanti S, Coe M, Grigioni WF, Martorana G, Canini R, Barbiroli B. Prostate cancer: sextant localization with MR imaging, MR spectroscopy, and 11C-choline PET/CT. *Radiology.* 2007 ;244(3):797-806.
- 115- Thompson J, Lawrentschuk N, Frydenberg M, Thompson L, Stricker P. The role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and management of prostate cancer. *BJU Int.* 2013;112 Suppl 2:6–20.
- 116- Trojanowska A. Squamous cell carcinoma of the head and neck-The role of diffusion and perfusion imaging in tumor recurrence and follow-up. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2011;16(6):207-12.
- 117- Turkbey B, Pinto PA, Choyke PL Imaging techniques for prostate cancer: implications for focal therapy. *Nat Rev Urol* 2009, 6:191–203.
- 118- Verma S, Turkbey B, Muradyan N, Rajesh A, Cornud F, Haider MA, et al. Overview of dynamic contrast-enhanced MRI in prostate cancer diagnosis and

- management. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;198:1277–88.
- 119- Vilanova JC, Comet J, Garcia-Figueiras R, Barceló J, Boada M. Utilidad de la resonancia magnética en el cáncer de próstata. *Radiología.* 2010; 52(6):513-524.
- 120- Villers A, McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. The role of perineural space invasion in the local spread of prostatic adenocarcinoma. *J Urol.* 1989;142:763–768.
- 121- Von Eyben FE, Kairemo K. Acquisition with (11)C-choline and (18)F-fluorocholine PET/CT for patients with biochemical recurrence of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Nucl Med.* 2016;30(6):385-92.
- 122- Wang L, Mullerad M, Chen HN, Eberhardt SC, Kattan MW, Scardino PT, Hricak H. Prostate cancer: incremental value of endorectal MR imaging findings for prediction of extracapsular extension. *Radiology.* 2004;232(1):133-9.
- 123- Wang L, Hricak H, Kattan MW, Chen HN, Scardino PT, Kuroiwa K. Prediction of organ-confined prostate cancer: incremental value of MR imaging and MR spectroscopic imaging to staging nomograms. *Radiology.* 2006; 238(2):597-603.
- 124- Wang L, Hricak H, Kattan MW, Chen HN, Kuroiwa K, Eisenberg HF, et al. Prediction of seminal vesicle invasion in prostate cancer: incremental value of adding endorectal MR imaging to the Kattan nomogram. *Radiology.* 2007;242:182–8.
- 125- Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, Margolis D, Schnall MD, Shtern F, Tempany CM, Thoeny HC, Verma S. PI-RADS Prostate Imaging- Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol.* 2016;69(1):16-40.
- 126- Welz S, Nyazi M, Belka C, Ganswindt U. Surgery vs. radiotherapy in localized prostate cancer. Which is best? *Radiat Oncol.* 2008;3:23.
- 127- Wu LM, Xu JR, Ye YQ, Lu Q, Hu JN. The clinical value of diffusion-weighted imaging in combination with T2-weighted imaging in diagnosing prostate carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;199:103–10. (a).

- 128- Wu LM, Xu JR, Gu HY, et al. Usefulness of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the diagnosis of prostate cancer. *Acad Radiol*. 2012; 19: 1215-24. (b).
- 129- Yamaguchi S, Ohguri T, Fujii M, Yahara K, Hayashida Y, Fujimoto N, Korogi Y. Definitive 3D-CRT for clinically localized prostate cancer: modifications of the clinical target volume following a prostate MRI and the clinical benefits. *Springerplus*. 2015; 15;4:347.
- 130- Yoshida R, Kaji Y, Tamaki Y, Katsube T, Kitagaki H, Kanbara T, Kamai T. Information of prostate biopsy positive core: does it affect MR detection of prostate cancer on using 3T-MRI? *Jpn J Radiol*. 2015;33(5):246-52.
- 131- Yu KK, Hricak H, Alagappan R, Chernoff DM, Bacchetti P, Zaloudek CJ. Detection of extracapsular extension of prostate carcinoma with endorectal and phased-array coil MR imaging: multivariate feature analysis. *Radiology*. 1997;202:697–702.
- 132- Zietman AL, Bae K, Slater JD, Shipley WU, Efstathiou JA, Coen JJ, et al. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95–09. *J Clin Oncol*. 2010;28:1106–11.
- 133- Zakian KL, Sircar K, Hricak H, et al. Correlation of proton MR spectroscopic imaging with Gleason score based on step-section pathologic analysis after radical prostatectomy. *Radiology*. 2005;234:804–814.
- 134- Zelefsky, M.J., Eastham, J.A. and Sartor A.O. (2011) Chapter 97. Cancer of Prostate. Incidence, epidemiology and risk factors. En De Vita, Hellman, and Rosenberg's Eds. *Cancer Principles and Practice of Oncology* (p. 1222-1230) 9th edition. Lippincott Williams & Wilkins.